

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

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

1996

Том 1, № 2

Науково-практичний журнал

Заснований у 1996 р.

Київ

© Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, 1996

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

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М.Д. (головний редактор), БЕЗВЕРХА Т.П.
(відповідальний секретар), 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),
НАТАРОВ В.В., ОЛІЙНИК В.А., РЕЗНІКОВ О.Г., РИБАКОВ С.О.,
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), ПОЛТОРАК В.В. (Харків),
СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь), ТУРЧИН І.С. (Київ),
ЧЕБАН А.К. (Київ)

Адреса редакції:

254114 Київ, вул. Вишгородська, 69,
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка,
тел.: (044) 430-36-94, 431-02-64,
факс: (044) 430-37-18

Головним спонсором журналу є фірма

Hoechst 

Свідоцтво про державну реєстрацію - КВ № 1600 від 19.06.95

Здано до набору 1.11.96. Підп. до друку 22.11.96. Формат 70x108/16. Офсетний друк.
Ум.-друк. арк. 10,4. Тираж 250. Зам. № 22/96

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

ЗМІСТ

До 90-річчя з дня народження В.П. Комісаренка (1907-1993)	4
<u>Оригінальні дослідження</u>	
Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатії <i>І.С. Турчин</i>	6
Стимуляція пролактином та естрогенами рецепторів АКТТ <i>Ю.Ю. Саутін, О.І. Ковзун, М.Д. Тронько, О.С. Мікоша</i>	14
Порівняльний аналіз змін кальцієвого гомеостазу в первинних сенсорних нейронах при різних типах експериментального цукрового діабету <i>О.П. Костюк</i>	20
Порушення адренергічної регуляції енергетичного метаболізму міокарда при експериментальному цукровому діабеті <i>І.В. Гончар, О.П. Нещерет, А. І. Хомазюк</i>	30
Insulinoma. Diagnostics and differential diagnosis <i>Jürgen Beyer</i>	39
Передсердний натрійуретичний пептид та ренін-ангіотензин-альдостеронова система у патогенезі артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет <i>С.Т.Зубкова, О.В.Епштейн, О.В.Булат</i>	47
Патогенез та клініка гіпертензивного кризу при деяких формах ендокринної артеріальної гіпертензії <i>В.А. Олійник, Г.М. Терехова</i>	52
Взаимоотношения гормональных и электролитных факторов с периферическим кровообращением у больных нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома <i>В.В.Марков, В.Н.Славнов, Н.А.Ковпан, В.М.Рудиченко, Г.Н.Терехова</i>	59
Расчет дозировки L-тироксина в начале лечения гипотиреоза по данным фармакокинетического исследования <i>О.М.Белецкая</i>	66
Хроноритми екскреторної функції нирок у хворих на тиреотоксикоз <i>В.П. Пішак, Н.В. Кривич</i>	72
Вплив імуномодуляторів тимічного походження на рівень гамма-інтерферону у мишей після інкорпорації радіоїоду <i>Г.А.Зубкова, В.Ф.Чеботарьов</i>	79
<u>Огляди</u>	
Вплив іонізуючого випромінювання на гіпоталамо-гіпофізарну систему (огляд літератури) <i>Т.П.Безверха, Н.П.Корнюшенка</i>	84
Поражение центральной нервной системы у больных сахарным диабетом (обзор литературы и собственные данные) <i>Б.Н.Маньковский</i>	97
<u>Короткі повідомлення</u>	
Спосіб тиреоїдектомії у хворих на рак щитовидної залози <i>І.В.Комісаренко, С.Й.Рибаков, А.Є.Коваленко, О.Г.Лисенко, Б.Б.Гуда</i>	105
Досвід лікування діабетичних ангіопатій в умовах курорту Миргород <i>В.Д. Солониця, Л.П. Солониця</i>	109

Застосування акарбози для лікування хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет <i>Л.О. Кононенко</i>	112
<u>Проблеми викладання ендокринології</u>	
Роль комп'ютерного тестування в мотивації під час вивчення ендокринології <i>П.М. Боднар, І.Е. Булах, І.М. Шило</i>	114
Актуальні питання викладання ендокринології в медвузах України <i>О.М. Приступок</i>	117

До 90-річчя з дня народження В.П.Комісаренка (1907-1993)



14 січня 1997 р. виповнюється 90 років з дня народження видатного українського вченого і громадського діяча, академіка АН України Василя Павловича Комісаренка.

В.П.Комісаренко народився в 1907 р. на Київщині у с. Черняхове Кагарлицького району у багатодітній сім'ї сільського коваля. Пореволюційні роки злигоднів і хвороби забрали з життя чотирьох його старших братів та сестру і, можливо, примара смерті у рідній хаті вселила у нього непереборне бажання вчитися на лікаря. Він екстерном здав іспити за семирічку і був направлений для навчання до Київської фельдшерської школи. Працював фельдшером на Запоріжжі і Полтавщині, а після закінчення у 1932 р. Харківського медичного інституту став аспірантом Харківського інституту ендокринології. В цей період велику роль у формуванні наукового світогляду В.П.Комісаренка відіграв академік АН УРСР В.Я.Данилевський.

У двадцять вісім років - кандидат наук. У тридцять - директор Харківського інституту ендокринології, у тридцять три - найближчий співробітник президента АН УРСР О.О.Богомольця, керівник лабораторії у його інституті у Києві і одночасно заступник наркома охорони здоров'я республіки. У 1941 р. В.П.Комісаренко захистив докторську дисертацію. Цей стрімкий злет був можливий завдяки допитливому розуму, рідкісній цілеспрямованості і надзвичайно великій працездатності Василя Павловича. Наукові дослідження цього періоду стосувалися вивчення механізму дії гідролізаців різних тканин та інсуліну на ЦНС. Під керівництвом

В.П.Комісаренка у 1937 р. вперше в нашій країні було налагоджено виробництво інсуліну у Харківському інституті ендокринології.

У роки Великої Вітчизняної війни В.П.Комісаренко проводив величезну роботу з організації медичного забезпечення діючої армії і партизанських з'єднань. Після перемоги він з притаманною йому енергією включився у відновлення Інституту експериментальної біології і патології. Основним напрямом роботи керованої ним лабораторії ендокринології стає вивчення механізму дії гормонів. Одночасно В.П.Комісаренко досліджує біологічно активні сполуки, виділені із надниркових залоз і селезінки, і створює ендокринні препарати - кортикотонін і спленін.

Однак найголовнішим у житті В.П.Комісаренка, очевидно, стало створення науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин у Києві. Він втілює у ньому свою ідею поєднати в одному науковому закладі експериментальні і клінічні підрозділи в їх функціональному взаємозв'язку. Василь Павлович ретельно вибирав місце для будівництва, вникав в усі деталі від планування до оснащення корпусів. Авторитет вченого, розум і сильна воля, щасливий характер доброзичливої, приязної і товариської людини привертали до нього серця усіх. Дуже швидко Василь Павлович зібрав навколо себе колектив науковців-однодумців, які зосередили свої зусилля на проблемі механізму дії гормонів. Особливо плідотною була очолювана В.П.Комісаренком комплексна робота з дослідження інгібіторів кори надниркових залоз, внаслідок якої було створено препарат хлорітан. Далі були такі ендокринні лікувальні препарати, створені співробітниками інституту, як ніфтолід, ізодібут, візолен. Завдяки невтомній енергії і наполегливості Василя Павловича новий інститут, який він очолював понад 20 років і який зараз носить ім'я свого творця, став відомий у всьому світі.

Широко відоме ім'я В.П.Комісаренка як громадського діяча. З 1960 р. впродовж десятиліть він очолював Український Республіканський Комітет захисту миру і був членом Всесвітньої ради миру. Багато років В.П.Комісаренко був головним ендокринологом МОЗ УРСР, головою правління Українського науково-медичного товариства ендокринологів. За великі заслуги в науковій, організаторській і громадській роботі В.П.Комісаренко був відзначений багатьма вітчизняними і зарубіжними нагородами.

В цьому році здійснилася ще одна заповітна мрія Василя Павловича - ендокринологи України отримали свій фаховий журнал "Ендокринологія". Ця подія також є вкладом у світлу пам'ять В.П.Комісаренка. Ми, його учні та співробітники, згадуючи його, бачимо завжди енергійного, відкритого і привітного сивочолого чоловіка з блакитними спалахами добрих очей, що заражає співбесідника своєю бадьорістю і оптимізмом.

Редколегія

Оригінальні дослідження

УДК 612.44+612.45+612.349+612.616].089.6:616.43/45

ПРОБЛЕМА ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КУЛЬТУР КЛІТИН І ТКАНИН ЗАЛОЗ ВНУТРІШНЬОЇ СЕКРЕЦІЇ ХВОРИМ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ЕНДОКРИНОПАТІЇ*

І.С. Турчин

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

Запропоновано принципово новий метод лікування ендокринних порушень за допомогою трансплантації відповідних клітинних та органних культур. Розроблено методики виділення та вирощування культур клітин і тканин щитовидної, прищитовидних, надниркових, статевих залоз, острівцевих клітин підшлункової залози плода людини і новонароджених поросят. Вивчено біологічні властивості цих культур. Доведено, що вони здатні до проліферації і продукції гормонів, адекватно реагують на тропні гормони гіпофіза. Трансплантація відповідних культур клітин і тканин при цукровому діабеті, гіпокортицизмі, гіпотиреозі, гіпопаратиреозі та гіпогонадізмі засвідчили перспективність застосування описуваного методу у клінічній практиці.

Ключові слова: трансплантація, ксенотрансплантація, алотрансплантація, надниркові залози, статеві залози, щитовидна залоза, прищитовидні залози, острівцеві клітини підшлункової залози, органні культури

Проблема відновлення функцій залоз внутрішньої секреції є однією з найбільш актуальних у клінічній ендокринології. Застосування природних або синтетичних гормональних препаратів не завжди адекватно і в повному обсязі забезпечує постійність гомеостазу хворих з різними формами ендокринопатії. Крім цього, тривале застосування гормональних препаратів спричинює ряд ускладнень, які іноді призводять до інвалідності або навіть смерті.

Одним із перспективних методів лікування ендокринопатії є вільна пересадка культур клітин і тканин відповідних ендокринних залоз [1-4]. З технічного боку це легка операція, добре переноситься хворими, за потреби може багаторазово повторюватися. Основною проблемою у цьому разі є отримання життєздатних і гормонально активних культур у достатній кількості.

В Інституті ендокринології та обміну речовин згадану проблему вивчають з 1967 року. Перш ніж рекомендувати культури клітин і тканин ендокринних залоз для застосування в клінічній практиці треба було вирішити цілу низку проблем, а саме: розробити методи виділення та культивування клітин і тканин залоз внутрішньої секреції; вивчити біологічні властивості цих культур у процесі вирощування (здатність до проліферації та продукції гормонів); вивчити вплив отриманих культур на перебіг експериментальної ендокринопатії; забезпечити клініку достатньою кількістю трансплантаційного матеріалу.

Після з'ясування цих аспектів треба було також обґрунтувати і розробити принципи застосування пропонованого методу в клініці, тобто вивчити показання та протипоказання і розробити режим ведення хворих з різними формами ендокринної патології до і після трансплантації.

*За матеріалами доповіді на науково-практичній конференції, присвяченій 30-річчю Інституту ендокринології та обміну речовин (Київ, 17-18 травня 1995 р.)

Внаслідок проведення експериментальних досліджень було доведено, що різні культури клітин і тканин гіпофіза, щитовидної, прищитовидної, надниркових та підшлункової залоз, а також статевих залоз плода людини та деяких тварин зберігають морфофункціональні властивості у процесі тривалого культивування, тобто вони здатні до проліферації і продукції гормонів, адекватно реагують на тропні гормони гіпофіза [5, 6]. Вироблено методи вирощування клітинних і органних культур ендокринних залоз [7, 8], які можуть бути використані у клінічній практиці. Визначено оптимальні строки для пересадки культур (8-10-добові клітинні та 4-6-добові органні культури). На особливу увагу заслуговує органна культура ендокринної частини підшлункової залози плодів людини і тварин. У процесі культивування руйнується основна маса екзокринних клітин. У разі тривалого вирощування їх за високих концентрацій глюкози спостерігається ациноінсулярна трансформація, що робить культуру перспективною для лікування цукрового діабету, а надто у дітей.

Відомо, що тканинні білки і білки крові людини та свині найбільш близькі щодо антигенного складу, тому після деякого періоду використання алотрансплантатів ендокринних залоз плодів людини, отримати які в достатній кількості не завжди можливо, доцільно використати клітинні й органні культури ендокринних органів новонароджених поросят, а, в окремих випадках, і дорослих свиней.

У процесі дослідження було встановлено, що ізо-, ало- і ксенотрансплантація культур острівцевих клітин підшлункової залози щурам з експериментальним цукровим діабетом позитивно впливає на перебіг захворювання. Тривалість нормоглікемії перебуває у прямій залежності від кількості трансплантаційного матеріалу, місця його введення, віку донора та виду трансплантату.

Ізогенні острівці Лянгерганса підшлункової залози щурів, виділені за допомогою колагенази, протягом 12 міс і більше зберігають здатність компенсувати недостатність інсуліну у щурів з експериментальним цукровим діабетом. У разі алотрансплантації найбільш оптимальні наслідки отримано в умовах внутрішньопечінкового введення 800-1000 острівців підшлункової залози на одну тварину з масою тіла 180-200 г. За цих умов період ремісії щодо цукрового діабету у щурів триває від 4 до 6 міс, а у деяких випадках і більше. Проведені гістологічні та електронномікроскопічні дослідження засвідчили, що в трансплантаті, який містився в печінці, спостерігали високу мітотичну активність острівцевих клітин у перші 7-10 діб після пересадки. Доведено перевагу культивованих острівцевих клітин підшлункової залози порівняно з некультивованими.

Функціонування трансплантату ендокринної частини підшлункової залози залежить від її зрілості. Так, культивована тканина дев'ятиденного ембріону людини в організмі щурів з експериментальним діабетом функціонувала до 9 міс. Для досягнення подібного ефекту у разі пересадки тканини підшлункової залози дванадцяти-тринадцятиденних ембріонів людини потрібно її попередньо культивувати протягом 2 тиж.

Засвідчено значне зниження імуногенності органних культур підшлункової залози новонароджених поросят після попереднього культивування, що є важливим чинником забезпечення її виживання в ксеногенному організмі [9].

Ізогенна трансплантація культури клітин надниркових залоз адреналектомованим щурам дозволяла зберігати нормальний або близький до норми рівень глюкокортикоїдів в організмі реципієнтів. Одночасно спостерігалася нормалізація функцій гіпофізарно-надниркової системи [10].

Аутотрансплантація органних культур сім'яників кастрованим щурам повністю компенсує андрогенну недостатність протягом усього періоду дослідження (45 діб). Ксенотрансплантація органних культур сім'яників новонароджених поросят щурам з гіпогонадізмом, спричиненим введенням кадмію хлориду, супроводжується нормалізацією рівня тестостерону в сироватці крові протягом тривалого періоду часу [11].

Вивчено також гістологічну структуру та функціональну активність ксенотрансплантату у тироїдектомованих щурів через 7, 15 і 30 діб після трансплантації. У всі строки дослідження трансплантати у підшкірній жировій тканині зберігали свої морфологічні та функціональні властивості, ознаки фолікулогенезу, здатність до мітозу [12].

Вищенаведені експериментальні дані є теоретичним обґрунтуванням для застосування культур клітин і тканин у клінічній практиці з метою лікування цілого ряду порушень.

У клініці Інституту ендокринології та обміну речовин метод ало- і ксенотрансплантації культур клітин і тканин застосовується з 1981 р. для лікування захворювань, пов'язаних з недостатністю інсулярного апарату підшлункової залози, гормональною недостатністю кори надниркових залоз, а також щитовидної, прищитовидних і статевих залоз. Крім цього, цей метод застосовується для лікування вторинного гіпокортицизму при бронхіальній астмі, поліартритах, колагенозах, тобто хворих, які тривалий час приймали глюкокортикоїди. За цей період в Україні було проведено понад 4,6 тис пересадок клітинних і тканинних культур залоз внутрішньої секреції плода людини і новонароджених поросят. На підставі нагромадженого досвіду було розроблено показання для лікування деяких форм ендокринопатії:

- тяжка й середня форми цукрового діабету I-го типу (переважно з лабільним перебігом), ускладнені діабетичними мікро- і макроангіопатіями нижніх кінцівок, ретинопатіями, полінейропатіями, ліподистрофією, післягіпоглікемічною енцефалопатією, нефропатією I і II стадій;

- хронічна надниркова недостатність після тотальної адреналектомії з приводу хвороби Кушінга; видалення пухлин кори надниркових залоз і хромафінної тканини;

- тяжка й середня форми хвороби Аддісона;

- бронхіальна астма, неспецифічний поліартрит, колагенози, при яких потрібна тривала глюкокортикоїдна терапія і внаслідок гормонального лікування виникла вторинна надниркова недостатність;

- форма адреногенітального синдрому, що супроводжується втратою солей;

- післяопераційний та набутий гіпотиреоз і гіпаратиреоз;

- деякі форми чоловічого гіпогонадізму.

Оцінку ефективності методу проводили на підставі даних клініко-лабораторних досліджень. Зокрема, враховували клінічний стан хворих у різні строки після трансплантації, зміни потреби в заміщувальній терапії та інших лікарських препаратах, відповідні гормональні та інші лабораторні показники на етапах лікування, стан клітинного та гуморального імунітету.

За минулий період проведено понад 1 тис ало- і ксенотрансплантацій клітинних та органних культур ендокринної частини підшлункової залози плода людини і новонароджених поросят хворим на цукровий діабет. Цю групу склали хворі віком від 1 до 62 років з тривалістю захворювання від декількох місяців до 42 років. У переважній більшості хворих була тяжка форма цукрового діабету I типу, ускладненого мікро- і макроангіопатіями.

Протипоказання для трансплантації культур клітин ендокринної частини підшлункової залози були такі: декомпенсація цукрового діабету (кетозидоз), септичний стан хворих, алергічні реакції, проліферативна ретинопатія, діабетична нефропатія III стадії з ознаками хронічної ниркової недостатності.

Трансплантацію проводили хворим після досягнення стану компенсації або субкомпенсації за допомогою традиційних методів лікування. Позитивний клінічний ефект у більшості хворих (65%) спостерігався уже протягом першого місяця після трансплантації. У наступні строки спостереження він наростав і зберігався протягом 6-12 міс. Найбільш вагомим чинником слід вважати стабілізацію перебігу цукрового діабету практично у всіх хворих, особливо з лабільними його формами.

Протягом 3-6 міс у 72% хворих на тлі стабільного перебігу захворювання спостерігали зниження добової потреби в інсуліні на 30-50%, а в деяких випадках - до 80%. Паралельно відзначали позитивну динаміку ряду біохімічних показників, які свідчили про поліпшення перебігу цукрового діабету. Зокрема, у 53% хворих було виявлено зниження рівня гліколізованого гемоглобіну в крові на 20,6%, збільшення вмісту С-пептиду на 35%, зменшення концентрації молочної та пірвіноградної кислот на 12,6% і 21,3% відповідно.

За даними інструментальних методів дослідження, у 74% хворих спостерігалася поступова стабілізація судинних порушень протягом від 3 до 9 міс. У 10% хворих відзначали позитивну динаміку мікроциркуляторних змін. Через 3-4 міс після трансплантації поліпшувався стан очного дна, нормалізувалися співвідношення артеріола-венула, зменшилися прояви плазморагії, резорбції дрібноплямистих крововиливів.

Виявлено особливості перебігу цукрового діабету у дітей після трансплантації культури острівцевих клітин підшлункової залози плода людини і новонароджених поросят. Трансплантацію культур острівцевих клітин проведено 112 дітям і підліткам віком від 1 до 16 років з давністю захворювання від 1 до 12 років. Показаннями для трансплантації були особливо тяжкі форми цукрового діабету, які не піддавалися традиційним методам лікування і не можна було досягнути стану стійкої компенсації. Обов'язковою умовою проведення трансплантації була згода на операцію дитини і її батьків.

Більшість дітей добре переносило трансплантацію, відзначена лише незначна місцева болючість, яка через 2-3 доби минала. Після трансплантації діти залишалися в стаціонарі під ретельним наглядом до 14 дб. На момент виписування зі стаціонару самопочуття в усіх хворих було добрим. Позитивним ефектом трансплантації треба вважати помітне збільшення кількості хворих із стійкою компенсацією, а також поступове зменшення числа ін'єкцій інсуліну з 2-3 до 1. Цей факт є особливо важливим, оскільки показником тривалої декомпенсації цукрового діабету можна вважати відмову значної кількості батьків і дітей старшого віку від багаторазових ін'єкцій інсуліну.

На особливу увагу заслуговують дані, отримані за допомогою оцінки частоти й тяжкості ускладнень. Найбільш виражений позитивний ефект зафіксовано стосовно ремісії синдромів Моріака і Нобекура, діагнози яких через 1-1,5 року були повністю зняті. Крім того, кращих наслідків досягнуто у тих дітей, у яких був високий базовий рівень С-пептиду. Це дозволяє висловити припущення про можливу стимуляцію продукції ендогенного інсуліну трансплантатом. Досвід проведення трансплантації культур острівцевих клітин підшлункової залози хворим на цукровий діабет дітям дає підстави зробити висновок, що даний метод лікування є досить ефективний.

Метод ало- і ксенотрансплантації органних культур надниркових залоз був застосований для лікування близько 3 тис хворих із хронічною наднирковою недостатністю (дані по Україні). Клінічний ефект наставав уже через 8-12 дб після трансплантації, поліпшувався загальний стан хворих, вони ставали активнішими. Стабілізувалися показники гемодинаміки, зменшувалися диспептичні розлади. Подальші спостереження протягом 1-3 міс засвідчили позитивну динаміку - до повної інволюції більшості симптомів астено-адиномічного, гастро-інтестинального, меланодерматичного синдромів. Період клінічної ремісії у більшості хворих тривав 6-8 міс, а у деяких випадках - 10-14 міс.

Свідченням функціональної активності пересаджених культур є динаміка гормональних показників у різні строки після трансплантації. Майже у всіх хворих з гіпокортицизмом після адреналектомії був знижений рівень кортизолу в плазмі крові в середньому в 3,4 рази, вміст альдостерону - в 5 разів і підвищений рівень кортикотропіну в 13,5 рази. Екскреція 17-ОКС і 17-КС з сечею зберігалася в межах норми.

Перебіг післятрансплантаційного періоду у хворих з гіпокортицизмом після видалення гормонально активних пухлин кори надниркових залоз був таким самим як і у хворих після тотальної адреналектомії. Слід зазначити, що значна частина хворих не використовувала екзогенних глюкокортикоїдів. Цілком імовірно, що в них відновилася гормональна активність частково залишеної тканини надниркових залоз.

Позитивні клінічні наслідки було отримано після трансплантації органних культур кори надниркових залоз пацієнтам з хворобою Аддісона. Переважна більшість її симптомів спричинені пригніченням або повним виключенням функції кори надниркових залоз, що розвиваються внаслідок запальних, аутоімунних, деструктивних процесів. Трансплантація органних культур надниркових залоз хворим з хворобою Аддісона супроводжується поліпшенням загального стану і перебігу основного захворювання. Уже через 1 міс після трансплантації у 3/4 хворих зникають слабкість, втома, адинамія, біль у м'язах, депресія. У 6-7 разів рідше зустрічаються анорексія, нудота, блювота, біль у животі, нестійкі випорожнення. У половини хворих збільшується маса тіла на 2-4 кг, підвищується артеріальний тиск. У 31% хворих зменшувалась потреба в екзогенних гормонах в 2 рази, 20% пацієнтів обходилися 1/4 початкової їх дози. Через 3 міс ці величини збільшувалися до 34% і 41% відповідно. Частина хворих взагалі не приймала гормонів протягом 2-14 діб. Тривалість періоду ремісії основного захворювання становила в середньому 5-7 міс, а у частини хворих досягла 1,5-2 роки. Динаміка показників гормонального забезпечення організму після трансплантації приблизно була такою самою, як у групі хворих з гіпокортицизмом після адреналектомії. Вихідні низькі концентрації кортизолу, альдостерону в плазмі крові, 17-ОКС, 17-КС - у сечі зростали до нормальних величин і утримувалися на такому рівні протягом усього періоду ремісії. Значно знижувався, але не досягав нормальних величин, рівень кортикотропіну в крові.

Позитивна динаміка перебігу аддісонової хвороби, можливість зниження доз гормональних препаратів або повна відміна заміщувальної терапії, чітке зростання показників гормонального забезпечення організму свідчать про високу ефективність методу трансплантації органних культур кори надниркових залоз у 90,4% хворих.

Не менш ефективним виявився описуваний метод при лікуванні гормонально-незалежних форм бронхіальної астми, які тривалий час лікувалися за допомогою глюкокортикоїдів. У 42% хворих спостерігалися явища вторинної надниркової недостатності або екзогенного синдрому Кушінга. Позитивний ефект пересадки реалізувався у двох напрямках: у вигляді зупинки або послаблення ядухи та ліквідації ознак вторинного гіпокортицизму (ожиріння, порушення трофіки шкіри, гіпертензія) на тлі відміни гормональної терапії. Клінічний ефект трансплантації супроводжувався нормалізацією рівнів кортикостероїдів у крові й сечі. Через 1-3 міс після трансплантації прийшли в норму середні концентрації кортизолу і альдостерону в плазмі крові і на 35-40% знижувався рівень кортикотропіну. Аналогічним чином змінювалася екскреція 17-ОКС з сечею, яка в ці строки нормалізувалася. На подальших етапах досліджень у міру згасання функцій трансплантату вищенаведені показники починали знижуватися, але наприкінці 5-7-го місяців були вищими за початкові на 15-30%. Досвід проведення повторних трансплантацій свідчить про можливість тривалої ремісії гормонально-незалежних форм бронхіальної астми. Строки дії пересаджених культур коливалися від 4-9 міс до 2-2,5 років.

Для лікування післяопераційного і набутого гіпотиреозу розроблено метод трансплантації органних культур щитовидних залоз новонароджених поросят і свиней віком 5-8 міс. Його застосовували у 114 хворих (дані по Україні). Загальний позитивний ефект спостерігався майже у всіх хворих. Через 7-20 діб після трансплантації поліпшувався загальний стан хворих, підвищувався фізичний та емоційний тонус, зменшувалася маса тіла, зникали набряки обличчя та пастозність

підшкірної основи, підвищувався артеріальний тиск крові. Через 7 діб після трансплантації органної культури щитовидної залози у хворих з гіпотиреозом рівень загального тироксину збільшувався у 1,7 рази, а рівень тиреотропіну істотно не змінювався. Обидва показники не досягли рівня норми. Подальші дослідження засвідчили, що період компенсації тривав 7-8 міс, а в деяких хворих понад 1 рік. За допомогою радіонуклідного методу дослідження відзначено високу життєздатність трансплантатів у 10 реципієнтів у такі ж самі строки спостереження [13].

Цікаві дані було отримано у разі трансплантації органних культур прищитовидних залоз новонароджених поросят і дорослих свиней 59 хворим з післяопераційним і набутих гіпопаратиреозом. До трансплантації вони протягом від 8 міс до 4 років постійно отримували препарати кальцію, паратгормону, вітамін Д. Їм неодноразово проводили підсадку кісткових фрагментів для створення депо кальцію в організмі, але стійкої компенсації досягнути не вдалося. Після трансплантації, починаючи з 7-14 діб і протягом 3-5 тиж, наставало поліпшення загального стану хворих. Припинялись тетанічні судороги, зменшувалися або зовсім зникали парестезії, біль у м'язах, слабкість, симптоми Хвостека, Труссо, нормалізувалося травлення. Подібний стан зберігався у більшості хворих протягом 6-9 міс, а у деяких - до 12-18 міс. Через 1-1,5 міс 30% хворих повністю припинили приймати препарати кальцію, паратгормон, вітамін Д, а 70% пацієнтів знизили їх дози в середньому на 75% порівняно з контролем.

Про секреторну активність трансплантатів свідчать зростання в плазмі крові вмісту паратгормону і нормалізація показників фосфорно-кальцієвого обміну. Удвічі знижений порівняно з нормою вихідний рівень паратгормону через 1-3 міс збільшувався у 4-7 разів, тобто був навіть вищим від нормальних величин, а наприкінці 6 міс знижувався до середнього рівня. Майже у всіх хворих у такі самі строки нормалізувалися рівні загального та іонізованого кальцію і неорганічного фосфору в крові.

У дитячому відділенні, окрім трансплантації культур острівцевих клітин при цукровому діабеті, проведено 48 первинних і повторних трансплантацій органних культур кори надниркових залоз 16 дітям із адреногенітальним синдромом, що супроводжується втратою солей, 8 - з аддисоною хворобою і 21 - з гормонально-залежними формами бронхіальної астми. Сумарно ефект був позитивний у 36 випадках, що проявлялося поліпшенням загального стану, зменшенням числа і тяжкості перебігу адреналових кризів, аж до їх зникнення. Завдяки цьому ін'єкційну терапію замінили на пероральну, зменшили дози екзогенних кортикостероїдів у середньому в 2 рази. У 2 хлопчиків з аддисоною хворобою вдалося повністю відмінити заміщувальну терапію. Помітно поліпшився фізичний і психомоторний розвиток у дітей, особливо з адреногенітальним синдромом і бронхіальною астмою. І в цих випадках позитивний ефект тривав близько року, після чого доводилося вдаватися до повторних трансплантацій.

У 5 випадках проведена трансплантація органних культур прищитовидних залоз дітям з гіпопаратиреозом. Невелика кількість спостережень дозволяє зробити висновок про певний позитивний ефект у разі первинного ураження прищитовидних залоз і про відсутність його у разі псевдогіпопаратиреозу.

Заслугує на увагу ксенотрансплантація органної культури сім'яників новонароджених поросят хворим на секреторну неплідність та ендокринну імпотенцію. З метою збільшення строку функціонування трансплантата культуру обробляли еякулятом реципієнта в стерильних умовах. Після пересадки культури сім'яників у пацієнтів поліпшилась копулятивна функція, що проявилось в посиленні лібідо, збільшенні частоти статевих актів, підвищенні яскравості оргазму та збільшенні тривалості статевого акту у тих, що страждали прискороною еякуляцією. Пацієнти відмічали суб'єктивне поліпшення загального самопочуття, бадьорості, підвищення працездатності. Дослідження вмісту лютропіну, фолітропіну, пролактину і тестостерону в плазмі крові, еякуляту та секрету простати до, а також через 1, 2, 4, 6 міс після трансплантації виявило поліпшення цих показників. Гонадотропна

активність гіпофіза нормалізувалася у 40% випадків, гормональна функція сім'яників поліпшилася у 83,3%. В еякуляті збільшилась кількість сперматозоїдів та їх рухливість (на 30-35%), зникли патологічні форми [14].

Розроблюється також алотрансплантація оваріальної тканини - як методу лікування гіпоменструального синдрому, аменореї, післякастраційного і клімактеричного синдрому. Для зменшення реакції відшарування сегменти яєчників помішали в амніотичну оболонку і пересаджували в підшкірну основу. Досягнуто доброго клінічного ефекту [15]. Цей напрямок потребує подальшого дослідження як у експерименті, так і у клініці.

Для успішного розв'язання проблеми пошуків нових методів лікування ендокринних захворювань, що ґрунтуються на трансплантації органних культур відповідних залоз, треба розробити імунологічні критерії, які б дозволяли оцінити імовірність появи реакції відшарування, яка визначає життєздатність трансплантата. Подібні дослідження особливо важливі у випадках використання ксеногенного матеріалу. Доведено, що лікувальний ефект трансплантації залежить від початкового імунологічного статусу реципієнта. Особливу увагу треба звертати на показники вихідної клітинної і гуморальної сенсibiliзації до антигенів донора, а також на рівень гетерофільних гемаглютининів [16]. Відзначено, що наявність гетерофільних гемаглютининів у високих титрах позитивно впливає на функцію трансплантата.

В експериментальних умовах з метою зниження активності імунокомпетентних лімфоцитів (клітини-пасажири) трансплантаційний матеріал обробляли антитимоцитарним гамма-глобуліном. Така процедура подовжувала період функціонування трансплантата більш ніж у 2 рази. Обнадійливими є наслідки експериментального застосування антирецепторного препарату - введення реципієнтам антисироватки щодо лімфоцитів, активованих антигенами донора. В цьому разі трансплантат функціонував до 2,5 міс (максимальний контрольний показник 13 діб). Перспективним і конче потрібним для подальшої розробки даного методу є створення "банку" культур клітин і тканин ендокринних органів.

Таким чином, досвід застосування клітинних та органних культур залоз внутрішньої секреції за різних форм ендокринопатії вказує на перспективність проведення таких досліджень.

Література

1. Беникова Е.А., Турчин И.С., Белякова Л.С. и др. Опыт лечения детей, страдающих сахарным диабетом, при помощи алло- и ксенотрансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы //Пробл. эндокринолог. 1987, №2, 19-22.
2. Беникова Е.А., Турчин И.С. Трансплантация культур бета-клеток в лечении инсулин-зависимого диабета у детей //Пробл. эндокринолог. 1991, №4, 17-19.
3. Комиссаренко И.В., Тронько Н.Д., Чебан А.К. и др. Содержание кортикостероидов и кортикотропина у больных гипокортицизмом до и после трансплантации культур клеток коры надпочечников //Врач. дело. 1985, №12, 77-79.
4. Данилова А.И., Зубкова С.Т., Ефимов А.С. Влияние трансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы на состояние диабетических ангиопатий //Пробл. эндокринолог. 1989, №2, 9-14.
5. Турчин И.С., Меллина К.В. Об индукции клеточной дифференциации под влиянием АКТГ в однослойной культуре надпочечников плодов человека //Цитология и генетика. 1976, №2, 144-146.
6. Комиссаренко В.П., Турчин И.С., Лазарева Н.П. Сравнительная морфологическая и инсулинпродуцирующая характеристика клеточных культур островков Лангерганса экспериментальных животных //Пробл. эндокринолог. 1980, №2, 85-89.
7. Комиссаренко В.П., Турчин И.С., Царенко В.И. и др. Цитологическая и инсулинпродуцирующая характеристика культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека различного возраста //Пробл. эндокринолог. 1985, №6, 48-51.

8. Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Турчин И.С. Ультраструктурная характеристика органных культур надпочечников новорожденных поросят //Пробл. эндокринолог. 1988, №5, 65-69.
9. Попова Л.И. Разработка иммунологических подходов для решения эффективности трансплантации эндокринной ткани поджелудочной железы при сахарном диабете: Автореф. дис. канд. биол. наук К., 1988.
10. Тронько Н.Д., Турчин И.С. //Функциональное состояние гипофиз-надпочечниковой системы у адrenaлэктомированных крыс после изотрансплантации клеточной культуры надпочечников // Нервные и гуморальные механизмы компенсации в условиях действия патогенных факторов: Тез. докл. Запорожье, 1985, с.138.
11. Турчин І.С., Челнакова І.С., Потіха О.П. //Ало- і ксенотрансплантація органичних культур сім'яників кастрованим щурам та з експериментальним гіпогонадізмом, викликаним кадмія хлоридом //Фізіол. журн. 1993, №6, 75-78.
12. Дроздович І.І., Бала І.А. Морфофункціональна характеристика ксенотрансплантату органної культури щитовидної залози при експериментальному гіпотиреозі //Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології: Тези доп. К.,1995,70-71.
13. Славнов В.М.,Марков В.В.,Гульчій М.В. Визначення життєздатності трансплантатів органичних культур щитовидної залози у хворих на гіпотиреоз // Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології: Тези доп. К., 1995,167-168.
14. Кобяков С.К., Лучицкий Е.В., Турчин І.С. Ксенотрансплантація культури сім'яників у лікуванні чоловічої безплідності //Бесплодие. Вспомогательные репродуктивные технологии: Сб. науч. тр. симпоз. с между. участием. К., 1995, 92-94.
15. Грищенко В.И., Чуйко В.А.,Пушкарь Н.С. Трансплантация и консервация яичников//Криоконсервация тканей и клеток эндокринных органов. К.,1993, 209-218.
16. Попова Л.И., Степура Н.Н. Исследование некоторых иммунологических показателей у больных сахарным диабетом при пересадке им культур эндокринной поджелудочной железы новорожденных поросят// Тез.ІV респ. съезда эндокринолог. К., 1987, 404-405.

Проблема трансплантации культур клеток и тканей желез внутренней секреции больным с различными формами эндокринопатии

И.С.Турчин

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

Предложен принципиально новый метод лечения эндокринных нарушений при помощи трансплантации соответственных клеточных и органных культур, показано, что они способны к пролиферации и продукции гормонов, адекватно реагируют на тропные гормоны гипофиза. Разработаны методики выделения и культивирования культур клеток и тканей щитовидной, околотщитовидной, половых желез, надпочечников, островковых клеток поджелудочной железы плода человека и новорожденных поросят. Трансплантация соответственных культур клеток и тканей при сахарном диабете, гипокортицизме, гипотиреозе, гипопаратиреозе и гипогонадизме показала перспективность применения метода в клинической практике.

Problem of cell culture and endocrine gland tissue transplantation into patients with different forms of endocrinopathies

I.S. Turchin

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

A new method for the treatment of endocrine disorders by transplantation of corresponding cell and organ cultures was proposed. The biological properties of these cultures and their abilities for proliferation were studied and hormonal production were shown. They had an adequate reaction to tropic hormones of the pituitary. The methods of isolation and cultivation of cell and tissue cultures from the thyroid, parathyroid, adrenal glands, testes, pancreatic islands of human fetuses and newborn pigs were developed. The method prospects for clinical practice were revealed by the transplantation of corresponding cell and tissue cultures in diabetes mellitus, hypocorticism, hypothyroidism and hypogonadism.

СТИМУЛЯЦІЯ ПРОЛАКТИНОМ ТА ЕСТРОГЕНАМИ РЕЦЕПТОРІВ АКТГ

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

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

Через 8 тижнів після оварієктомії у шурів значно знижується специфічне зв'язування (3-[¹²⁵I]йодотирозил²³)АКТГ(1-39) мікросомами кори надниркових залоз. Триденне введення пролактину (ПРЛ) або естрадіолу підвищувало зв'язування АКТГ до величин, які значно перевищували контрольні (псевдооперовані тварини). Аналіз за Скетчардом виявив наявність двох типів місць зв'язування ¹²⁵I-АКТГ: високої афінності низької ємності та низької афінності високої ємності. Як ПРЛ, так і естрадіол підвищують кількість зв'язуючих місць кожного типу, не впливаючи істотно на їх здатність зв'язувати АКТГ. Даний ефект може лежати в основі одного з можливих механізмів модулюючої дії ПРЛ та естрогенів на кору надниркових залоз.

Ключові слова: рецептори пролактину, рецептори АКТГ, кора надниркових залоз, естрадіол

Зв'язування АКТГ рецепторами на плазматичній мембрані - перший етап дії гормону, з якого бере початок низка молекулярних процесів переносу сигналу та активації ферментів стероїдогенезу, що зрештою приводять до зростання секреції кортикостероїдів [1, 2]. Усі ці етапи, починаючи з рецепції, є об'єктом регуляторних впливів з боку факторів, які на фізіологічному рівні проявляють себе як модулятори адренкортикальної функції. Проте це явище досліджено дуже слабо. Передусім сам АКТГ може бути позитивним регулятором власних рецепторів [1, 3, 4]. Помічено позитивний вплив на кількість рецепторів АКТГ інсуліноподібного ростового фактору I (IGF-I) [5] та негативний - трансформуючого ростового фактору TGFβ [6]. Нещодавно встановлено, що активним стимулятором експресії рецепторів АКТГ є ангіотензин II, інший регулятор стероїдогенезу [4].

Серед модуляторів стероїдогенезу у корі надниркових залоз відзначаються пролактин (ПРЛ) та естрогени. ПРЛ здатен чинити за певних умов вплив на стероїдогенез [7, 8], або принаймні потенціювати стероїдогенний ефект АКТГ [7 - 9]. Паралельно ПРЛ викликає активізацію в адренкортикальній тканині біосинтезу ДНК [9], зростання кількості мітозів [10] та збільшення маси залози [11].

Естрогени, як відомо, здатні активізувати стероїдогенез як безпосередньо [12, 13], так і опосередковано через стимуляцію секреції АКТГ [14]. За недостатності естрогенів внаслідок оварієктомії естрадіол виявляє у адренкортикальній тканині проліферативну активність (стимуляція біосинтезу ДНК, приріст маси залози), дуже подібну до дії ПРЛ [15].

Одним з характерних механізмів модулюючого впливу ПРЛ в будь-яких його мішенях є вплив на рецептори інших агоністів, активних в цих самих клітинах [16]. Так, наприклад, в клітинах Лейдига [17], а також в лютеальних клітинах [18] ПРЛ стимулює зв'язування ЛГ.

Все вищенаведене дає підстави для дослідження здатності ПРЛ, а також естрогенів впливати *in vivo* на рецептори АКТГ у корі надниркових залоз щурів.

Матеріали та методи

У дослідах використовували самок білих щурів масою 150-200 г, яких утримували при кімнатній температурі та природному фотоперіоді. Тварини харчувалися *ad libitum*. Білатеральну оваріектомію проводили, використовуючи дорзальний підхід. Прооперованих тварин використовували у дослідах, починаючи з 8-го тижня після операції. Стан репродуктивного апарату контролювали шляхом мікроскопічного обстеження піхвових мазків. Контролем служили псевдооперовані тварини. Для ін'єкцій ПРЛ використовували гормон великої рогатої худоби (25 МО/мг; Каунаський завод ендокринних препаратів, Литва). ПРЛ вводили підшкірно в дозах 2 МО/100 г на день в 0,5 мл фізіологічного розчину між 10⁰⁰ та 11⁰⁰ год протягом трьох діб. Естрадіол (Е₂) бензоат, розчинений в сливовій олії, вводили внутрішньом'язово в дозі 50 мкг на тварину в об'ємі 100 мкл протягом трьох діб як інтактним, так і оваріектомованим тваринам. Контрольним тваринам вводили такий же самий об'єм олії.

Як джерело рецепторів АКТГ використовували мікросомальну фракцію, яку виділяли методом диференційного центрифугування (осад 100000 g). Мікросоми суспендували в 25 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,4), що містив 10 мМ MgCl₂ та 0,1% БСА (буфер для вивчення зв'язування) та зберігали до аналізу при -40 °С.

В якості ліганду для вивчення зв'язування використовували (3-[¹²⁵I]йодотирозил²³)АКТГ(1-39) ("Amersham"; питома радіоактивність 2000 кюрі/ммоль). Проба для визначення зв'язування містила ¹²⁵I-АКТГ (10⁵ імп/хв), 100-300 мкг мікросомального білка в 250 мкл буферу. Мембрани інкубували протягом 16 год при кімнатній температурі. Після закінчення інкубації до проб додавали по 1-2 мл охолодженого буферу, і вільний та зв'язаний ¹²⁵I-АКТГ розділяли центрифугуванням при 1500 g та 4 °С. Супернатант ретельно видаляли, а радіоактивність осаду визначали на гамма-лічильнику GammaCord II ("Miles Laboratories"). Специфічне зв'язування (V_{sp}) розраховували як різницю між процентом зв'язування у присутності та відсутності надлишку (5 мкг/мл) неміченого АКТГ. Неспецифічне зв'язування (NSB) в нашій системі звичайно коливалось в межах 20-30% від загального зв'язування (T).

Аналіз за методом Скетчарда здійснювали шляхом трансформації даних сатураційних кривих, одержаних при вивченні зв'язування ¹²⁵I-(3-[¹²⁵I]йодотирозил²³)АКТГ(1-39) в присутності зростаючих концентрацій неміченого АКТГ (від 4 до 400 нг/мл). Трансформацію даних здійснювали з допомогою власної програми, створеної в середовищі стандартного табличного процесору Excel. Оброблені таким чином дані апроксимували до рівняння лінійної регресії, з графіка якого отримували величини V_{max} та константу асоціації (K_a).

При статистичному аналізі даних використовували непараметричний критерій U Вількоксона-Манна-Уїтні та t-критерій Стьюдента.

Результати досліджень

Специфічне зв'язування (V_{sp}) (3-[¹²⁵I]йодотирозил²³)АКТГ(1-39) у мікросомах кори надниркових залоз контрольних щурів складало 1,56±0,16 % від доданої мітки на 100 мкг білка. Через вісім тижнів після оваріектомії величина V_{sp} достовірно знижувалась (до 1,14±0,10). Введення ПРЛ оваріектомованим тваринами протягом трьох діб викликало більш ніж триразове підвищення рецепції АКТГ - до 3,76±0,99 % V_{sp} на 100 мкг білка. Подібний ефект викликав і естрадіол: зв'язування АКТГ зростало до 2,79±0,44 %.

Графічний аналіз за методом Скетчарда (Рис. 1) чітко показує наявність двох типів місць зв'язування АКТГ: високоафінних з низькою ємністю та низькоафінних з високою ємністю. Помітно, що протилежно спрямовані зміни зв'язування, викликані оваріектомією та введенням ПРЛ чи естрадіолу, обумовлюються переважно змінами концентрації місць

зв'язування ^{125}I -АКТГ обох типів. На рис. 2 показано середні величини V_{max} та K_d , отримані з трьох окремих графіків для кожного варіанту експериментальних умов. Впливи ПРЛ та естрадіолу на параметри зв'язування АКТГ подібні: обидва гормони викликають достовірні зміни кількості як високоафінних, так і низькоафінних місць зв'язування АКТГ. Деякі коливання K_d , що спостерігаються одночасово із змінами зв'язуючої ємності (Рис. 2), навряд чи можуть відігравати помітну роль у загальних змінах рецепції АКТГ.

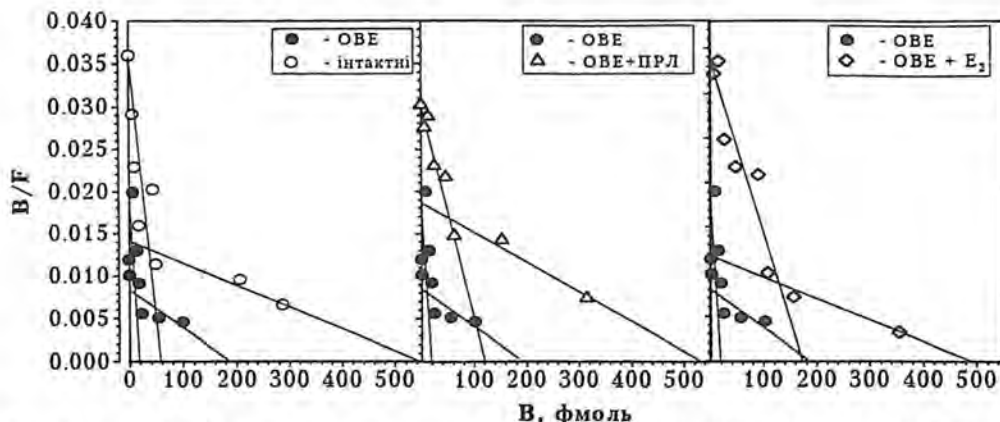


Рис. 1. Вплив ПРЛ та естрадіолу на параметри зв'язування (3- ^{125}I йодотирозил 23)АКТГ(1-39) у мікросомальній фракції кори надниркових залоз оварієктомованих щурів (графіки Скетчарда).

Показано репрезентативні графіки Скетчарда для одного спостереження (об'єднані мікросомальні препарати трьох тварин) у кожному випадку експериментальних умов. ОВЕ - оварієктомія, E_2 - естрадіол.

Обговорення

Для вивчення зв'язування використано АКТГ, мічений по Тир 23 , а Тир 2 , який бере участь в формуванні сайту, відповідального за гормон-рецепторну взаємодію, не йодовано. Такий ліганд повністю зберігає біологічну нативність, зокрема - здатність взаємодіяти з рецепторами та активізувати стероїдогенез [19].

Наявність такого ^{125}I -АКТГ дало змогу провести коректний аналіз параметрів фізіологічно значущого зв'язування гормону за методом Скетчарда. Наші результати разом з іншими дослідженнями [1, 6] свідчать про наявність в корі надниркових залоз двох типів місць зв'язування АКТГ - високоафінних з низькою ємністю та низькоафінних з високою ємністю. Втім, кількість типів рецепторів АКТГ загалом залишається предметом дискусії. Як стверджують деякі автори, використання ^{125}I -АКТГ, міченого тільки по Тир 23 , виявляє лише єдиний тип рецепторів АКТГ - високоафінні, а низькоафінні місця зв'язування слід розглядати як артефакт, обумовлений використанням міченого АКТГ з ушкодженням центром гормон-рецепторної взаємодії [19].

Як рівень естрогенів, так і рівень ПРЛ в організмі щурів виявились факторами, від яких істотно залежить кількість рецепторів АКТГ в корі надниркових залоз. Обидва типи місць зв'язування ^{125}I -АКТГ, наявність яких показує аналіз за Скетчардом, змінювались у разі дії досліджених факторів однотипно. Але з огляду на те, що фізіологічне значення

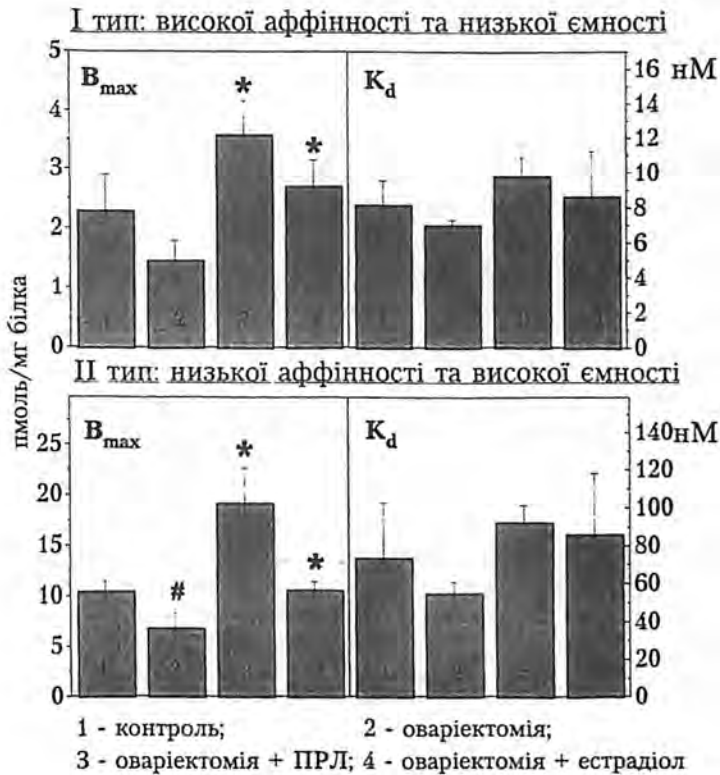


Рис. 2. Вплив ПРЛ та естрадіолу на параметри зв'язування (3-[¹²⁵I]йодотирозил²³)АКТГ(1-39) мікросомами кори надниркових залоз оваріектомованих щурів. Величини B_{max} та K_d визначені з графіків Скетчарда для індивідуальних спостережень, після чого з них одержано M . На графіках відкладено $M \pm m$; $N=3$. Мембранний препарат для побудови однієї кривої містив мікросоми трьох тварин. * - ефект ПРЛ або естрадіолу достовірний ($P < 0,05$, U-тест); # - ефект оваріектомії достовірний ($P < 0,05$, U-тест).

низькоафінних місць зв'язування є невизначеним, важко обговорювати окремо роль змін кількості кожного з різновидів рецепторів. Разом з тим, важливість кількості рецепторів АКТГ взагалі є цілком очевидною.

Як естрогени, так і ПРЛ, як вже зазначено, є важливими модуляторами функції та проліферативних процесів у корі надниркових залоз. При цьому, кожен з цих гормонів має як власні ефекти, так і здатен модулювати вплив АКТГ. ПРЛ, за нашими даними, впливаючи сам по собі лише на анаболічні процеси, зокрема - біосинтез ДНК [9] та фосфатидилхоліну [20], здатен до тотального посилення ефекту АКТГ на перетворення холестерину у кортикостероїди [9]. Естрогени можуть стимулювати стероїдогенез *in vitro* [12, 13], а також *in vivo*, стимулюючи секрецію АКТГ [14]. У той же час естрогени здатні активізувати проліферативні процеси у корі надниркових залоз оваріектомованих тварин [15].

Стимулюючий вплив вивчених гормонів на рецептори АКТГ та, внаслідок цього, на реактивність адренкортикальних клітин до нього не є несподіваним. Механізм модулюючого впливу ПРЛ на АКТГ-залежну стимуляцію стероїдогенезу [9] цілком може реалізовуватись через стиму-

ляцію рецепторів АКТГ. Наші попередні експерименти *in vitro*, в яких під впливом ПРЛ спостерігалось паралельне швидке зростання зв'язування АКТГ адренкортикальними клітинами у суспензії [21] та вироблення ними сАМР у відповідь на АКТГ [22], також давали аргументи на користь такої точки зору.

Шляхи впливу естрадіолу на рецептори АКТГ, а разом з ними й фізіологічне значення його ефекту можуть бути різними. По-перше, дія естрадіолу може бути опосередкована через стимуляцію секреції АКТГ, який в свою чергу є позитивним регулятором експресії мРНК власного рецептора [1, 3, 4]. По-друге, естрадіол є одним з потужних стимуляторів секреції ПРЛ [23]. Зокрема, в нашій експериментальній моделі нами підтверджено ефект естрадіолу на рівень ПРЛ у кров'яному руслі (неопубліковані дані), тому вельми можливо, що посередником у дії естрогенів є ПРЛ. Нарешті, існує ймовірність прямого впливу естрадіолу на адренкортикальні клітини. Проте, обговорювати механізм прямої дії естрогенів на кількість рецепторів АКТГ важко за браком інформації.

Таким чином, результати даної роботи показують, що ПРЛ та естрадіол виявляють здатність впливати на перший етап основного шляху стимуляції стероїдогенезу в адренкортикальних клітинах - рецептори АКТГ, підвищуючи їх кількість.

Література

1. Saez J.M., Begeot M., Durand Ph. Recepteurs de l'ACTH //Ann. Endocrinol. (Paris). 1989, 50, - 409-417.
2. Schimmer B.P. Molecular and genetic approaches to the study of signal transduction in the adrenal cortex // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1995, 73, N8, 1097-1107.
3. Penhoat A., Jaillard C., Saez J. Corticotropin positively regulates its own receptors and cAMP response in cultured bovine adrenal cells // Proc. Nat. Acad. Sci. 1989, 86, N13, 4978-4981.
4. Penhoat A., Lebrethon M.C., Begeot M., Saez J.M. Regulation of ACTH receptor mRNA and binding sites by ACTH and angiotensin II in cultured human and bovine adrenal fasciculata cells // Endocrine Res. 1995, 21, N1-2, 157-168.
5. Penhoat A., Jaillard C., Saez J.M. Synergistic effects of corticotropin and insulin-like growth factor 1 on corticotropin receptors and corticotropin responsiveness in cultured bovine adrenocortical cells // Biochem. Biophys. Res. Commun 1989, 165, N1, 355-359.
6. Rainey W.E., Viard I., Saez J.M. Transforming growth factor B treatment decreases ACTH receptors on ovine adrenocortical cells // J. Biol. Chem. 1989, 264, N36, 21474-21477.
7. Ogle T.F., Kitay J.I. Interaction of prolactin and adrenocorticotropin in the regulation of adrenocortical secretions in female rats //Endocrinology. 1979, 104, N1, 40-44.
8. Colby H.D. Mechanism of action of prolactin on adrenocortical steroid secretion in hypophysectomized female rats //Endocrinology. 1979, 104, N5 1299-1303.
9. 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 // Endocrine Regul. 1992, 26, 35-39.
10. Lewinski A., Sewerynek E., Webb S., Esquifino A., Bartke A. 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.
11. Albertson B.D., Sienkiewicz M.L., Kimball D., Munabi A.K., Cassorla F., Loriaux D.L. New evidence for a direct effect of prolactin on rat adrenal steroidogenesis //Endocrine Res. 1987, 13, N3, 317-333.
12. Юдаев Н.А., Микоша А.С. Влияние эстрогена на биосинтез гидрокортизона надпочечниками морской свинки *in vitro* // Биохимия. 1963, 28, №3, 462-466.

13. Caticha O., Odell W.D., Wilson D.E., Dowdell L.A., Noth R.H., Swislocki A.L.M., Lamothe J.J., Barrow R. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia // *J. Clin. Endocrinol.* 1993, **77**, N2, 494-497.
14. 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.
15. Ковзун О.І. Вивчення впливу овариєктомії та естрадіолу на метаболізм ДНК, РНК і білка в корі надниркових залоз шурів // *Фізіол. ж.* 1996, **42**, №1-2, 53-58.
16. Kelly P.A., Djiane J., Postel-Vinay M.C., Edey M. The prolactin/growth hormone receptor family // *Endocrine Rev.* 1991, **12**, N3, 235-251.
17. Dombrowicz D., Sente B., Closset J., Hennen G. Dose-dependent effects of human prolactin on the immature hypophysectomized rat testis // *Endocrinology.* 1992, **130**, N2, 695-700.
18. Gibori G., Richards J.S. Dissociation of two distinct luteotropic effects of prolactin: regulation of luteinizing hormone-receptor content and progesterone secretion during pregnancy // *Endocrinology.* 1978, **102**, N3, 767-774.
19. Ramachandran J. Corticotropin receptors, cyclic AMP and steroidogenesis // *Endocrine Res.* - 1984-85. - **10**, N3-4, 347-363.
20. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Ковзун Е.И., Микоша А.С. Анаболическое действие пролактина на метаболизм фосфатидилхолина в адренортикотикоцитах морских свинок // *Укр. биохим. ж.* 1991, **63**, N5, 73-78.
21. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Рецептирование пролактина и его влияние на связывание кортикотропина в клетках коры надпочечников человека и морских свинок // *Бюл. эспер. биол. мед.* 1989, **108**, N8, 177-179.
22. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Модулирование пролактином изменений уровня сАМР и сГМР, вызываемых кортикотропином, в клетках коры надпочечников // *Рук. Деп. в ВИНТИ* 12.05.89 N3152-B89.
23. Neill J.D., Nagy G.M. Prolactin secretion and its control // *In: Physiology of Reproduction, Second Edition / Ed. by E. Knobil & J.D. Neill. New York: Raven Press, 1994, 1833-1860.*

Стимуляция пролактином и эстрогенами рецепторов АКТГ.

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

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

Через 8 недель после овариэктомии у крыс значительно снижается специфическое связывание (3-[¹²⁵I]йодотирозил²³)АКТГ(1-39) микросомными фракциями коры надпочечников. Трехдневное введение пролактина (ПРЛ) или эстрадиола повышало связывание АКТГ до величин, значительно превышающих контрольные (псевдооперированные животные). Анализ по Скотчарду выявил наличие двух типов связывающих мест ¹²⁵I-АКТГ: высокого сродства низкой емкости и низкого сродства высокой емкости. Как ПРЛ, так и эстрадиол повышают количество связывающих мест каждого типа, не влияя существенно на их способность связывать АКТГ. Данный эффект может лежать в основе одного из возможных механизмов модулирующего действия ПРЛ и эстрогенов на кору надпочечников.

Stimulation of ACTH receptors by prolactin and estradiol.

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

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

8 weeks after ovariectomy in rats the specific binding of 3-[¹²⁵I]iodotyrosyl²³)ACTH(1-39) by microsomal fraction of the adrenal cortex significantly decreased. 3-day treatments with prolactin (PRL) or estradiol caused substantial elevation of the ACTH binding to the values which exceeded control (sham-operated animals). Scatchard's analysis revealed two kinds of the ¹²⁵I-ACTH binding sites: with high affinity and low capacity and with low affinity and high capacity. Both PRL and estradiol elevated the number of the binding sites of each kind without significant influence on the binding affinity. The significance of the presented effect for mechanisms of modulating action of PRL and estrogens upon the adrenal cortex is discussed.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН КАЛЬЦІЄВОГО ГОМЕОСТАЗУ В ПЕРВИННИХ СЕНСОРНИХ НЕЙРОНАХ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

О.П. Костюк

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

Досліджували спричинені деполаризацією зміни кальцієвих транзйєнтів ("кальцієві сигнали") у різних типах первинних сенсорних (пропріоцептивних та ноцицептивних) нейронів мишей зі стрептозотоциніндукованим (СТЗ-індукованим) та генетично детермінованим (лінія db/db) цукровим діабетом при різних рівнях глікемії. У ноцицептивних нейронах мишей лінії db/db були підвишені максимальні амплітуди кальцієвих сигналів стосовно таких у мишей з СТЗ-індукованим діабетом. У цих же нейронах мишей з СТЗ-індукованим діабетом відмічалось прискорення часу напівспаду кальцієвого транзйєнту стосовно показників у мишей лінії db/db. Амплітуда залишкового підвищення рівня кальцію підвищувалась однаковою мірою у мишей обох груп. У нейронах великого діаметру зміни виявляли лише у тварин з СТЗ-індукованим діабетом. Виявлені порушення у нейронах мишей з СТЗ-індукованим діабетом коригувалися введенням інсуліну лише частково.

Вищезазначені зміни кальцієвого гомеостазу розглядаються як наслідок змін активності внутрішньоклітинних та плазмалемальних механізмів, зумовлених різними ланками у патогенезі інсулінзалежного й інсуліннезалежного цукрового діабету та як одна з можливих причин виникнення сенсорних порушень при периферичній діабетичній полінейропатії.

Ключові слова: стрептозотоцин-індукований цукровий діабет, генетично детермінований діабет, кальцієвий гомеостаз, діабетична полінейропатія.

Порушення внутрішньоклітинного гомеостазу іонів кальцію є характерним проявом цукрового діабету, особливо для інсуліночутливих тканин. Так, помічено підвищення внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} у гладеньком'язових клітинах судин (унаслідок підвищеної активності фосфоліпази С, порушення аденозин-трифосфатзалежних механізмів виведення Ca^{2+} та можливого ушкодження мітохондрій) [1]. Надходження Ca^{2+} у клітину (через порушення активності Na^+/K^+ -АТРази та підвищення рівня Na^+ у клітині) підвищується в кардіоміоцитах [2]. Зміни внутрішньоклітинного рівня кальцію відзначено також у гепатоцитах та адипоцитах [3]. Таким чином, зміна внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію при цукровому діабеті спостерігається практично у всіх інсуліночутливих тканинах. З інсулінонечутливих тканин відзначено підвищення рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} в еритроцитах (можливо, за рахунок змін активності Ca^{2+} -АТРази) та тромбоцитах [4,5].

Порушення кальцієвого обміну при цукровому діабеті можна розглядати і як патологію в більш широкому плані. Так, наприклад, висувались припущення, що аномалії у внутрішньоклітинному гомеостазі кальцію можуть бути причиною інсулінорезистентності, сприяти розвитку ожиріння [3], бути однією з причин пригнічення секреції інсуліну [6].

В той же час є небагато робіт з порівняльною характеристикою змін внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію при інсулінозалежному та інсулінонезалежному цукровому діабеті, хоча відповідно до даних деяких авторів така різниця існує. Це доведено на еритроцитах, у яких, наприклад, зниження чутливості АТФаз до інсуліну відзначається лише при інсулінонезалежному діабеті; а також на потенціалзалежних кальцієвих каналах гладеньком'язових клітин судин [3,4]. Теоретично, виходячи з різного патогенезу двох типів діабету, такі відмінності справді можуть існувати. У попередніх працях нами було доведено, що зміни внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} спостерігаються у первинних сенсорних нейронах мишей як зі СТЗ-індукованим, так і генетично-детермінованим діабетом [7]. У зв'язку з тим що порушення кальцієвого гомеостазу в нервових клітинах при цукровому діабеті взагалі вивчено недостатньо, проведення порівняльного аналізу здавалось цікавим та можливим.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на мишах двох ліній - AC57Black6, у яких діабет спричинювався за допомогою введення стрептозотоцину (модель інсулінозалежного діабету), та db/db з генетично детермінованим діабетом (модель інсулінонезалежного діабету). Досліджуваних тварин ділили на три основні групи: 1) контрольні миші; 2) миші з СТЗ-індукованим діабетом (з цієї групи у процесі досліджень виділяли групу мишей, котрим вводили інсулін); 3) миші з генетично детермінованим діабетом.

Стрептозотозин вводили мишам лінії AC57Black6 у віці 5 тиж шляхом 5 послідовних інтраперитонеальних ін'єкцій (по 50 мг/кг). Розвиток хвороби підтверджувався визначенням рівня глюкози в пробах крові з хвостової вени через 3 тиж після введення стрептозотоцину (у віці 8 тиж). У таких мишей в цьому віці рівень імунореактивного інсуліну значно нижчий норми; можливий розвиток кетозу. Рівень внутрішньоклітинного кальцію у тварин визначали у віці 10 тиж. У цьому ж віці перевірявся рівень глюкози в крові мишей лінії db/db, з генетично детермінованим діабетом, що характеризується наявністю ожиріння та інсулінорезистентності. Лікування інсуліном починали у частини тварин з СТЗ-індукованим діабетом у віці 8 тиж з розрахунку 0,1 Од/кг маси тіла один раз на добу (інсулін "Novo Nordisk", Данія) протягом 3-4 тиж. Рівень глюкози в крові у цих мишей в середньому складав $(8,04 \pm 0,56)$ ммоль/л.

Усіх тварин під час досліджень утримували на однаковій дієті. Те, що зазначені зміни не спричинені токсичною дією стрептозотоцину, доведено попередніми дослідженнями [7].

Визначення внутрішньоклітинного рівня кальцію в пропріоцептивних та ноцицептивних нейронах (великого та малого діаметру відповідно) проводили за допомогою механічного виділення спінальних гангліїв, які потім ензиматично обробляли у розчині Тіроде з додаванням 1 мг/мл протеази (Sigma, тип X1Y) протягом 20-30 хв Після виділення їх розкладали на стерильних покривних скельцях та інкубували у розчині Тіроде за температури 35°C протягом 60 хв. Для деполаризації мембрани використовували розчини з еквімолярним заміщенням Na^+ на K^+ (50 мМ). Визначали показники: $[Ca^{2+}]_i$, нМ - рівень Ca^{2+} в стані спокою в нервовій клітині; ΔA макс, нМ - приріст Ca^{2+} під час деполаризації розчином 50 мМ КС1 в клітині (максимальна амплітуда кальцієвого транзйенту); відбувається за рахунок відкриття потенціалзалежних каналів; час напівспаду, с - час напівспаду рівня Ca^{2+} від його максимального приросту в клітині, викликаного деполаризацією (час напівспаду кальцієвого транзйенту); свідчить про кінетику деактивації кальцієвих каналів поверхневої мембрани та спаду кальцієвого струму, що надходить в клітину; ΔA_{60} , % - рівень залишкового підвищення Ca^{2+} в клітині через 60 с після закінчення деполаризації; за 100% прийнято максимальне підвищення рівня Ca^{2+} (амплітуда залишкового підвищення рівня Ca^{2+}); свідчить про ефективність механізмів, що виводять Ca^{2+} з клітини.

Рівень вільного Ca^{2+} в цитозолі визначали за допомогою кальцій-чутливого зонду (ІНДО-1). Клітини завантажували барвником у його мембранопроникній естерифікованій формі (ІНДО-1/АМ), котра потім деестерифікувалась у клітині ендогенними естеразами. Флуоресценцію барвника індукували світлом однієї довжини (360 нМ) і реєстрували у двох діапазонах хвиль (375-415 нМ та 490-510 нМ). Обробку сигналів проводили на ІВМ-сумісній ЕОМ за допомогою програми Tyda (Batelle, ФРГ).

Результати

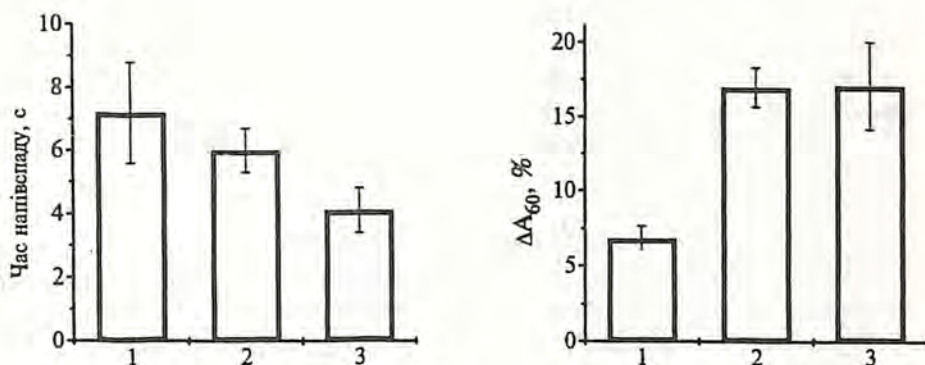
Проведені дослідження показали, що у ноцицептивних нейронах рівень внутрішньоклітинного кальцію в стані спокою ($[Ca^{2+}]_i$) істотно не відрізнявся як у досліджуваних груп мишей з експериментальним цукровим діабетом, так і у контрольних тварин ($118,3 \pm 8,64$) нМ та ($121,12 \pm 4,85$) нМ для СТЗ-індукованого та генетичнодетермінованого діабету ($114,15 \pm 4,49$) нМ для контрольних тварин.

У разі п'яти секундної деполяризації нейронів, спричиненої аплікацією 50 мМ КС1 (активізація потенціалзалежних кальцієвих каналів), у мишей лінії db/db відзначалася тенденція до підвищення максимальної амплітуди кальцієвих транзєнтів по відношенню до максимальної амплітуди у тварин з СТЗ-індукованим діабетом - ($546,89 \pm 19,93$) нМ та ($451,78 \pm 52,09$) нМ, $0,1 > p > 0,05$). У той же час вірогідних змін стосовно максимальної амплітуди у нейронах контрольних тварин не виявлено - ($468,83 \pm 63,13$) нМ. Порівняльний аналіз показав, що рівень глюкози у крові цих тварин був значно вищим у мишей з СТЗ-індукованим діабетом порівняно з мишами лінії db/db і контрольними тваринами - ($16,4 \pm 0,8$) ммоль/л, ($10,05 \pm 1,5$) ммоль/л та ($5,83 \pm 0,7$) ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). У свою чергу, у мишей лінії db/db рівень глюкози в крові був значно вищим порівняно з показником у контрольних тварин ($p < 0,05$).

Найбільш істотна різниця при цукровому діабеті порівняно з контрольними величинами визначалась щодо характеру кінетики спаду кальцієвих сигналів в ноцицептивних нейронах. Як було доведено в попередніх працях [7], для кількісного її опису використовували два критерії: час напівспаду кальцієвого транзєнту та амплітуду підвищення залишкового рівня кальцію по відношенню до пікових значень через 60с після закінчення деполяризації. У нейронах малого діаметру час напівспаду мав тенденцію до прискорення лише у мишей з СТЗ-індукованим діабетом - ($4,1 \pm 0,7$) с. У контрольних тварин він становив ($7,2 \pm 1,6$) с ($0,1 > p > 0,05$). Особливо різко в цих нейронах порушувалася кінетика відновлення кальцієвих транзєнтів у вигляді підвищення амплітуди залишкового рівня кальцію. Це підвищення було приблизно однаковим у мишей як з СТЗ-індукованим-, так і лінії db/db- ($17,13 \pm 2,94$) % та ($17,00 \pm 1,33$) % відповідно. У контрольних тварин воно становило ($6,83 \pm 0,85$) %. Показники наведено в мал.1.

Під час дослідження вищезначених параметрів у нейронах великого діаметру (пропріоцептивних) було виявлено вірогідне зниження рівня ($[Ca^{2+}]_i$) та прискорення часу напівспаду кальцієвого транзєнту у мишей з СТЗ-індукованим діабетом. Усі інші параметри помітно не відрізнялися як у мишей з експериментальним цукровим діабетом, так і у контрольних тварин (табл).

Для порівняння впливу рівня глюкози крові на кінетику кальцієвих транзєнтів проведено дослідження впливу інсулінотерапії (тобто корекції рівня глюкози) на внутрішньоклітинний гомеостаз кальцію у пропріоцептивних та ноцицептивних нейронах мишей з СТЗ-індукованим діабетом.



Мал.1. Порівняльні показники часу напівспаду кальцієвого транзйенту (у відповідь на деполаризацію 50 мМ розчином КСІ) і підвищення рівня залишкового кальцію по відношенню до пікових значень у ноцицептивних нейронах контрольних мишей та мишей з експериментальним цукровим діабетом. Лівий бік: порівняльні показники часу напівспаду кальцієвого транзйенту у нейронах контрольних мишей, мишей лінії db/db та СТЗ-індукованим діабетом. Правий бік: підвищення амплітуди рівня залишкового кальцію і по відношенню до пікових значень у нейронах контрольних мишей, мишей лінії db/db та мишей з СТЗ-індукованим діабетом: 1- контрольні миші; 2 - миші лінії db/db; 3 - миші з СТЗ-індукованим цукровим діабетом.

Показники змін внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу в пропріоцептивних нейронах (великого діаметру) контрольних мишей, мишей з СТЗ-індукованим та з генетично детермінованим цукровим діабетом

	Час аплікації розчином 50мМ КСІ 5 с			
	([Ca ²⁺] _i), нМ	ΔАмакс, нМ	Час напівспаду, с	ΔА 60, %
Контроль	82,97±6,36	676,3±52,7	2,3±0,7	6,72±0,83
СТЗ-діабет	65,25±4,86	727,02±63,0	1,24±0,15	9,63±1,54
db/db-діабет	82,67±3,90	634,16±49,2	1,32±0,18	7,18±1,54

Під впливом інсулінотерапії рівень глюкози крові у мишей з СТЗ-індукованим діабетом помітно знижувався - (8,04±0,56) ммоль/л, $p < 0,05$), але залишався дещо вищим ніж у контрольних тварин.

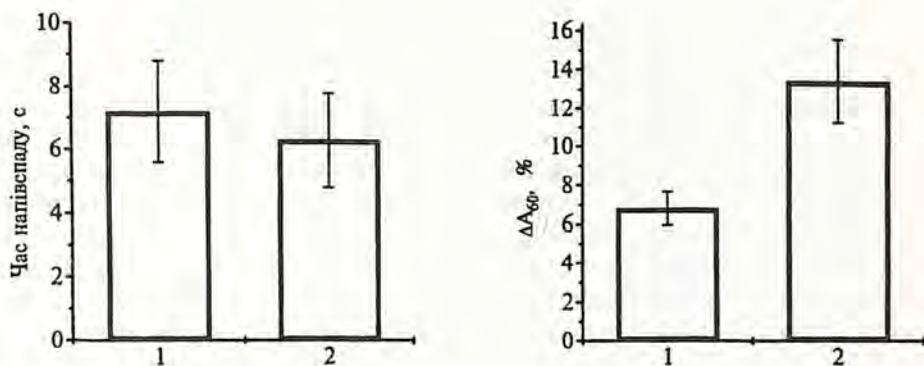
Під час аналізу динаміки показників внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію у мишей з СТЗ-індукованим діабетом під впливом інсулінотерапії виявлено вірогідне підвищення ([Ca²⁺]_i) в нейронах великого діаметру порівняно з показниками нелікованих та контрольних тварин (122,03±8,28) нМ та (65,25±4,58) нМ, ($p < 0,05$); та (82,97±6,36) нМ, ($p < 0,05$), відповідно. У малих нейронах ця різниця не була статистично вірогідною. Крім того, у мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом, що одержували інсулін, не відзначалося прискорення часу напівспаду кальцієвого транзйенту порівняно із здоровими мишами як в пропріоцептивних - (2,96±0,95) с та (2,3±0,7) с, так і в ноцицептивних ней-

ронах - $(6,3 \pm 1,5)$ с та $(7,2 \pm 1,6)$ с відповідно. Амплітуда залишкового підвищення рівня кальцію по відношенню до пікових значень залишалася без істотних змін - $(13,46 \pm 2,17)$ % та $(17,13 \pm 2,94)$ % відповідно (мал. 2). Слід відзначити, що у мишей з генетично детермінованим діабетом, що мали більш низькі показники рівня глюкози крові, ніж миші з нелікованим СТЗ-детермінованим діабетом, також не відмічалось прискорення часу напівспаду кальцієвих транз'єнтів.

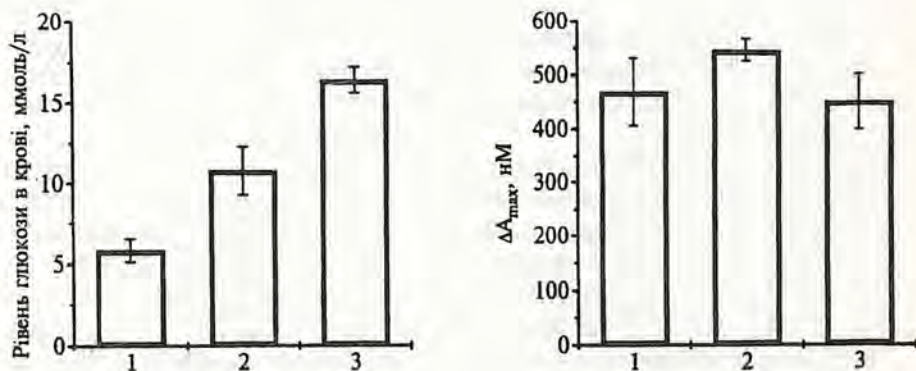
Обговорення

Різниця в причинах та патогенезі розвитку СТЗ-індукованого у мишей лінії ACBlack6 та генетично детермінованого у мишей лінії db/db цукрового діабету добре відомі з даних літератури [8]. Основні їх риси наведені в розділі "Матеріали і методи". Можна чекати, що відмінності у змінах внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу, виявлені у процесі попередніх досліджень, можуть бути обумовлені або наявністю інсулінорезистентності та генетичних змін у мишей лінії db/db, або значними метаболічними змінами у мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом. Так, тенденція до підвищення максимальної амплітуди кальцієвих транз'єнтів відзначалася лише у мишей лінії db/db порівняно з такою у мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом. Ця різниця може пояснюватися наявністю генетичних змін та інсулінорезистентності, які можуть сприяти більш ранньому розвитку периферичної діабетичної полінейропатії у мишей з генетично детермінованим діабетом. На користь такого припущення говорять дані Sena і співавторів [9], згідно з якими у мишей лінії db/db відзначаються зниження маси головного мозку, сповільнене утворення мієліну та нейрональних мембран. Як підтвердження можна розглядати і роботи Plumm і співавторів, Bianchi і співавторів [10,11], згідно до яких зниження активності K^+/Na^+ -АТРази у мишей лінії db/db виникає не внаслідок активізації сорбітол-поліолового шляху, а за рахунок якихось інших механізмів. Це припущення підтверджується й тим, що виявлені нами зміни не були пов'язані з рівнем глюкози в крові (мал.3).

Можливо, збільшення максимальної амплітуди кальцієвих сигналів у мишей лінії db/db можна пояснити також збільшенням середньої тривалості відкриття потенціалзалежних каналів, або збільшенням їх щільності в ділянці мембрани. Вірогідність такого припущення частково підтверджується даними Hall і співавторів [12], які свідчать про істотне збільшення щільності кальцієвих струмів у капсаїцин-чутливих (певно також ноцицептивних) нейронах спінальних гангліїв у шурів з цукровим діабетом генетичної лінії (BB/W). До того ж зміни стосувались струмів через канали L- та N-типів, які регулюють надходження Ca^{2+} в клітину, необхідного для викликаного деполяризацією вивільнення медіаторів синаптичних закінчень [13]. Це може бути однією з причин розвитку больового синдрому. У будь-якому разі не можна виключити, що інсулінорезистентність та генетичні дефекти сприяють виникненню порушень внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу у мишей з генетично детермінованим діабетом.



Мал.2. Порівняльні показники часу напівспаду кальцієвого транзйенту (у відповідь на деполаризацію 50 мМ розчином KCl) та амплітуда підвищення рівня залишкового кальцію по відношенню до пікових значень у ноцицептивних нейронах мишей з нелікованим СТЗ-індукованим цукровим діабетом та мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом, яким вводили інсулін. Лівий бік: час напівспаду кальцієвого транзйенту у мишей з нелікованим СТЗ-індукованим цукровим діабетом та мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом, що одержували інсулін. Правий бік: амплітуда підвищення залишкового рівня кальцію у мишей з нелікованим СТЗ-індукованим цукровим діабетом та мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом, яким вводили інсулін: 1 - миші з нелікованим СТЗ-індукованим цукровим діабетом; 2 - миші з СТЗ-індукованим цукровим діабетом, які одержували інсулін.



Мал.3 Порівняльні показники максимальних амплітуд кальцієвих транзйентів у нейронах, спричинених деполаризацією, та рівнів глюкози в крові у мишей з експериментальним цукровим діабетом і контрольних мишей. Лівий бік: рівень глюкози в крові контрольних мишей, мишей лінії db/db та мишей зі СТЗ-індукованим діабетом. Правий бік: показники максимальної амплітуди кальцієвого транзйенту у нейронах контрольних мишей, мишей лінії db/db та мишей зі СТЗ-індукованим цукровим діабетом: 1 - контрольні миші; 2 - миші лінії db/db; 3 - миші з СТЗ-індукованим цукровим діабетом.

Як показали результати порівняльного аналізу, у мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом кінетика спаду кальцієвого транзйенту дещо відрізнялася від такої у мишей лінії db/db з генетично детермінованим діабетом. Так, на відміну від мишей з генетично детермінованим діабетом у них був прискорений час напівспаду кальцієвого сигналу. Прискорення відзначалося в нейронах як великого, так і малого діаметру та коригувалося введенням інсуліну (тобто досягненням стану еуглікемії). Ці спостереження свідчать на користь того, що виявлені зміни обумовлені метаболічними порушеннями, які виникають при цукровому діабеті і на початку захворювання можуть мати оборотний характер. Одним з механізмів вилучення Ca^{2+} з цитозолу є Ca^{2+} -АТРаза ендоплазматичної сітки, але у ноцицептивних нейронах ендоплазматична сітка відсутня [7]. Тому можна припустити, що прискорення часу напівспаду кальцієвих транзйентів і у проприоцептивних і у ноцицептивних нейронах відбувається за рахунок активації $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ обмінника мітохондрій. Цей обмінник низькоафінний і в стані спокою нервових клітин мало ефективний. Мітохондрії в нейронах починають поглинати Ca^{2+} лише у разі підвищення його рівня вище за так звану "set-point", тобто за концентрації Ca^{2+} в клітині понад 300-600 нМ (виникнення нервового імпульсу), або ж у разі розвитку внутрішньоклітинного ацидозу. Зсув рН у кислий бік може призводити до збільшення градієнту протонів на внутрішній мембрані мітохондрій і, як наслідок, до прискорення накопичення ними Ca^{2+} . Тісний зв'язок між концентраціями H^+ та Ca^{2+} в клітині показано також на тромбоцитах роботами Okogodudu і співавторів [5].

До яких наслідків може привести тривала активація процесу накопичення Ca^{2+} мітохондріями сказати важко. З одного боку, його можна розглядати як якийсь компенсаторний механізм, що сприяє швидкому захопленню Ca^{2+} з подальшим уповільненням їх виведення в цитоплазму; з другого - цей процес енергетично залежний і, можливо, у разі тривалого "включення" може призвести до енергетичного дисбалансу клітини [1]. Можливими причинами нормалізації виявлених змін під впливом інсуліну може бути часткова нормалізація поліолового шляху або безпосередня дія інсуліну [14,15].

Амплітуда залишкового підвищення рівня кальцію по відношенню до пікових значень у ноцицептивних нейронах була значно підвищена у обох груп мишей і не нормалізувалась під впливом інсулінотерапії. Враховуючи те, що у плазмалемі нервових клітин $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінник грає менш суттєву роль, ніж у клітинах інших тканин, то для підтримання кальцієвого гомеостазу тут більш важлива активність Ca^{2+} -АТРази. Низкою досліджень було доведено зниження активності Ca^{2+} -АТРази в нервових клітинах головного мозку щурів з СТЗ-індукованим цукровим діабетом [16]. Висувається припущення, що у клітинах головного мозку мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом цей процес пов'язаний з підвищенням рівня глюкози в крові та посиленням неензиматичного глікозування Ca^{2+} -АТРази.

У нейронах великого діаметру сповільненого виведення Ca^{2+} з клітини не буває, можливо, у зв'язку з присутністю активно функціонуючої ендоплазматичної сітки [7]. Навіть якщо активність плазмалемальних Ca^{2+} -АТРаз у цих нейронах знижена, то одночасне виведення Ca^{2+} з клітини та його надходження в ендоплазматичну сітку буде сприяти зменшенню

внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} . Ці зміни не піддаються корекції інсуліном (тобто не змінюються у разі зниження рівня глюкози) і можуть бути однією з причин накопичення Ca^{2+} у синаптичних закінченнях та сприяти подовженому викиду медіаторів (наприклад субстанції P) у синапсах первинних сенсорних нейронів при обох типах цукрового діабету. Важче пояснити зниження рівня ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) у пропріоцептивних нейронах нелікованих мишей з СТЗ-індукованим цукровим діабетом порівняно з показниками у контрольних тварин та подальше значне підвищення рівня ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) під впливом інсулінотерапії.

Слід зазначити, що за даними DCCT Research Group [17], режим інтенсивної інсулінотерапії перешкоджає виникненню електрофізіологічних змін при інсулінозалежному діабеті. Не можна бути певним, що і в цьому випадку більш суворі корекції метаболічних змін не могла б призвести до більш повної корекції порушень кальцієвого гомеостазу у виділених нейронах.

Таким чином, на підставі даних порівняльного аналізу можна припустити, що порушення внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу у мишей з генетично детермінованим та СТЗ-індукованим цукровим діабетом можуть бути деякою мірою обумовленими різними "пусковими" механізмами. За припущенням багатьох авторів, основною причиною розвитку діабетичної полінейропатії при СТЗ-індукованому цукровому діабеті є значне підвищення рівня глюкози в крові та метаболічні зміни з подальшим каскадом різноманітних внутрішньоклітинних змін [3]. У той же час у мишей лінії db/db одним з початкових, "пускових" моментів у розвитку діабетичної полінейропатії поруч з гіперглікемією можуть бути розлади, що спочатку виникають у нейронах внаслідок генетичних порушень та інсулінорезистентності [18]. В подальшому зміни внутрішньоклітинного обміну кальцію можуть однаково сприяти розвитку сенсорних порушень при периферичній діабетичній полінейропатії. На підставі проведеного порівняльного аналізу можна припустити, що у схемі лікування полінейропатії при різних типах цукрового діабету одночасно з строгою корекцією рівня глюкози в крові більшу чи меншу вагу повинні мати різні групи клінічних препаратів.

Література

1. Fleckenstein-Grun G., Frey M., Thimm F. et al. Calcium overload - an important cellular mechanism in hypertension and arteriosclerosis// *Drugs*. 1992, №44, (Suppl.1), 23-30.
2. Yu J.Z., Quamme G.A., McNeill J.H. Altered ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) mobilisation in diabetic cardiomyocytes: responses to caffeine, KCL, ouabain, and ATP// *Diab. Res. & Clin. Pract.* 1995, №30, 9-20.
3. Leve J., Gavin J.R., Sowers J.R. Diabetes Mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism// *Am. J. Med.* 1994, 96, 206 -273.
4. Baldini P., Incernpi C., Lumbert-Gardini S. et al. Membrane lipid alterations and Na^+ -activity in erythrocytes from IDDM and NIDDM subjects// *Diabetes*. 1989, №38, 825-831.
5. Okorodudu A.O., Adegboyega P.A., Schols C.I. Intracellular calcium and hydrogen ions in diabetes mellitus// *Ann. Clin. & Lab. Science*. 1995, 25, №5, 394-401.s
6. Hellman B., Gyfle E., Bergsten P. et al. Glucose induces oscillatory Ca^{2+} signalling & insulin release in human pancreatic beta cells// *Diabetologia*.s 1994, №37, [Suppl.2], 11-20
7. Шмиголь А.В., Костюк О.П. Механізми формування кальцієвих сигналів в первинних сенсорних нейронах мишей та їх порушення при експериментально викликаному цукровому діабеті// *Нейрофізіологія*. 1995, 27, №5/6, 331-341.

8. Shafir E. Diabetes in animals// In Diabetes Mellitus. Theory & Practice. Fourth Edition, ed. by H. Rifkin, Daniel Porte Elsevier, New York- Amsterdam- London: 1992, Chapter 20, 299 - 341.
9. Sena A., Ferret-Sena V. Insulin and brain development// TINS. 1995, 18, №11, 485.
10. Plymm M.D., Tooke J. Diabetic neuropathy and microcirculation// Diabetologia. 1995, 12, №14, 298-302.
11. Bianchi R., Marrelli C., Marini P. et al. Diabetic neuropathy in db/db mice develops independently of changes in ATP-ase and aldose reductase// Diabetologia. 1990, №33, 131-136.
12. Hall K.E., Sima A.A.F., Wiley J.W. Voltage-dependent currents are enhanced in dorsal root ganglion neurones from the Bio Bred Worcester diabetic rat// J. Physiol. 1995, 486, №2, 313-322.
13. Bowersox S.S., Valentino K.L., Luther R.R. Neuronal voltage-sensitive calcium channels// Drug News & Perspectives. 1994, 7, №5, 261-268.
14. Tissue-Specific Alterations in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy/ Eds. F. Belfiore, G.M. Mollintani, G.M. Reaven. - Basel a.o.: Karger, 1990.
15. Sotelo J.R., Horie H., Ito S. An in vitro models to study diabetic neuropathy// Neurosciens Letters. 1991, 129, 277-289.
16. Janicki P.K., Horn J-L, Singh G. Reduced anesthetic requirements, diminished brain plasma membrane Ca^{2+} -ATPase pumping, and enhanced brain synaptic plasma membrane phospholipid methylation in diabetic rats: effects of insulin// Life Sciences. 1995, 56, №18, 357-363.
17. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the diabetes control and complications trial// Ann. of Neurol. 1995, 38, №6, 869-880.
18. Yagihashi S., Kamijo M., Nagaji K. Peripheral neuropathy in diabetic animals: heterogeneous expression of neuropathic patterns in different animal models//. Frontiers in Diabetic Research: Lessons from Animal Diabetes. E.Shafir, ed. Smith-Gordon, London, 1990, 459-463.

Сравнительный анализ изменений кальциевого гомеостаза в первичных сенсорных нейронах при различных типах экспериментального сахарного диабета

Е.П. Костюк

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

Исследовались вызванные деполяризацией изменения кальциевых транзиентов ("кальциевые сигналы") в разных типах первичных сенсорных нейронов (проприоцептивных и ноцицептивных) у мышей со стрептозотоцининдуцированным (СТЗ-индуцированным) и генетически детерминированным сахарным диабетом (линии db/db) при различных уровнях гликемии. В ноцицептивных нейронах у мышей линии db/db отмечалось повышение максимальных амплитуд кальциевых сигналов по отношению к этим показателям у животных с СТЗ-индуцированным сахарным диабетом. В этих же нейронах мышей со СТЗ-индуцированным сахарным диабетом отмечалось ускорение времени полуспада кальциевых транзиентов по отношению к тем же показателям у мышей с генетически детерминированным диабетом. Повышение амплитуды остаточного уровня кальция было одинаковым у обеих групп мышей. В проприоцептивных нейронах изменения выявляли только у мышей со СТЗ-индуцированным диабетом. Обнаруженные нарушения корригировались введением инсулина только частично.

Выявленные изменения кальциевого гомеостаза в первичных сенсорных нейронах рассматриваются как результат изменений активности внутриклеточных и плазмолемальных механизмов, обусловленных различными звеньями в патогенезе инсулинозависимого и инсулинонезависимого сахарного диабета. Высказывается предположение о том, что они могут быть одной из причин сенсорных нарушений при диабетической полинейропатии.

Comparative analysis of transient elevations of intracellular free calcium levels in DRG-neurons in mice with different models of experimental diabetes mellitus

H.P. Kostyuk

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

Transient elevations of intracellular free Ca^{2+} levels ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) induced by membrane depolarization were studied in DRG-neurons (nociceptive and proprioceptive) in groups of mice with streptozotocin-induced (STZ - induced) and genetically - determined (db/db mice) diabetes mellitus under different levels of glycemia. In nociceptive neurons of db/db mice the peak amplitude of Ca^{2+} transients exceeded that in STZ - induced diabetic mice. In the same neurons of STZ - induced diabetics mice the half -time of recovery to resting level accelerated compared with db/db mice. Substantial delay in recovery ($[\text{Ca}^{2+}]_i$ to the resting level was found in both groups of mice. In proprioceptive neurons changes in transient elevations were found only in STZ - induced diabetics mice. The revealed changes in neurons from STZ -induced diabetic mice weres corrected by insulin only partially.

It is suggested that specific changes in calcium homeostasis in neurons from mice with STZ - induced and genetically determined diabetes mellitus result from changes in plasmalemmal and cytosolic mechanisms of different pathogenetic links in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus and may be a possible reason for sensory dysfunction in diabetic polyneuropathy.

ПОРУШЕННЯ АДРЕНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

І.В. Гончар, О.П. Нещерет, А.І. Хомазюк

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

У дослідях на собаках з використанням методів катетеризації та екстракорпоральної перфузії вінцевих артерій, катетеризації та безперервного дренажу вінцевого синуса за умов *in vivo* проведено дослідження адренергічної регуляції енергетичного метаболізму міокарда при експериментальному цукровому діабеті. У тварин з алоксановим діабетом виявлено посилення метаболічної відповіді міокарда на адренергічну стимуляцію: підвищений ступінь активації адреналіном ліполізу, а прискорення глікогенолізу та гліколізу супроводжується вивільненням у венозну кров серця глюкози та лактату. Встановлено участь М-холінергічних механізмів в обмеженні метаболічних ефектів адреналіну, пригнічення цього регулюючого впливу у серці тварин з експериментальним цукровим діабетом. Проаналізовано можливу роль змін, які виникають при цукровому діабеті в адренергічній та холінергічній регуляції енергетичного метаболізму міокарда, у формуванні порушень функції серця при цьому захворюванні.

Ключові слова: адренергічна регуляція, холінергічна регуляція, метаболізм міокарда, експериментальний цукровий діабет.

Епідеміологічні та клінічні дослідження дають підставу розглядати цукровий діабет як самостійний чинник ризику розвитку хвороб серця та судин [1]. Крім того існує велика кількість клінічних спостережень, які свідчать про порушення адренергічної регуляції діяльності серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет [2,3]. Тому очевидно, що порушення функції серця при цукровому діабеті повинні вивчатися з урахуванням фундаментальних закономірностей взаємодії інсуліну і катехоламінів. Особливості адренергічної регуляції обміну речовин у міокарді при цьому захворюванні залишаються недостатньо вивченими. Теоретично у разі дефіциту інсуліну метаболічні й функціональні компоненти адренергічної регуляції серця можуть змінюватися і відігравати певну роль у порушенні його функції.

Експериментальні дослідження впливу катехоламінів на метаболізм міокарда при цукровому діабеті нечисленні і, як правило, виконані на кардіоміоцитах або ізольованому серці. Але дані таких експериментів неможливо безпосередньо поширювати на цілісний організм, де адренергічна регуляція діяльності серця здійснюється на тлі багатofакторних - системних та регіонарних, нейрогормональних впливів. На даному етапі розробки проблеми виникла гостра потреба у вивченні взаємодії інсуліну і катехоламінів в дослідях *in vivo*. Метод катетеризації вінцевої артерії та вінцевого синуса, використаний у даній роботі, дозволяє оцінювати метаболічні процеси в серці *in vivo* на тваринах з інтактною грудною порожниною за умов збереження природного дихання та кровообігу.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на безпородних собаках без розтину грудної порожнини під неглибоким хлоралозним (30-100 мг/кг) наркозом. Використана методика передбачає катетери-

зацію та екстракорпоральну програмовану перфузію басейну огинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризацію та безперервний дренаж вінцевого синуса, катетеризацію магістральних судин з синхронною реєстрацією параметрів кардіо- та гемодинаміки, біопотенціалів серця. Перфузію огинаючої гілки лівої вінцевої артерії проводили постійним об'ємом крові, що відбирається із стегнової артерії. Безперервний дренаж вінцевого синуса здійснюється за допомогою екстракорпорального насоса. У артеріальній крові, що притікає до міокарда, та венозній, що відтікає від нього у вінцевий синус, визначається вміст енергетичних субстратів, pO_2 та CO_2 [4]. Для кількісного розрахунку показників поглинання міокардом енергетичних субстратів враховували коефіцієнт відповідності ділянок артеріальної перфузії та забирання проб венозної крові [5].

Адреналін вводили імпульсно у потік вінцевої артеріальної крові в дозі 5,0 мкг. Проби артеріальної та венозної крові відбирали на 1, 3 та 5-ій хвилинах розвитку реакції серця у відповідь на імпульсне підвищення вмісту адреналіну в потоці вінцевої крові. Для блокади М-холінорецепторів використовували атропін (0,1 мг/кг, внутрішньовенно). Експериментальний цукровий діабет у собак моделювали шляхом внутрішньовенного введення алоксану (75 мг/кг маси тіла). Тварин брали в дослід через 6-8 тижнів після введення алоксану.

Вміст глюкози у крові визначали орто-толуїдиновим методом [6]. Рівень піровиноградної кислоти визначали на основі її реакції з 2,4-динітрофенілгідразином [6]. Вміст вільних жирних кислот (ВЖК) у плазмі крові визначали колориметрично за кольоровою реакцією їх кобальтових миль з альфа-нітросо-бета-нафтолом [7]. Ферментативним методом визначали концентрацію молочної кислоти за реакцією відновлення NAD^+ за участю лактат-дегідрогенази [8]. Концентрацію гліцерину визначали ферментативним методом з використанням гліцерокінази [9].

Статистична обробка даних проведена з використанням критерію Стьюдента [10]. Статистично значимою вважали відмінність показників при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування у наших експериментах прийому імпульсного введення адреналіну в потік вінцевої крові дозволило констатувати зміни, які відбуваються в серці безпосередньо під впливом гормону та залежного від цього впливу подальшого включення контррегуляторних холінергічних механізмів. Вивчення за умов такого експерименту енергетичного метаболізму міокарда (зокрема, перебігу реакцій глікогенолізу, гліколізу та ліполізу) у тварин, що перебувають у стані, максимально наближеному до природного, засновано на визначенні вінцевої артеріо-венозної різниці концентрацій (ВАВРК) найважливіших для серця енергетичних субстратів - глюкози, молочної і піровиноградної кислот і ВЖК, а також гліцерину, яка відображує рівень поглинання міокардом цих субстратів.

У тестових реакціях серця на імпульсне підвищення вмісту адреналіну в потоці вінцевої крові здорових тварин спостерігали закономірні зміни ВАВРК енергетичних субстратів протягом 1-3 хв розвитку реакції. У цей час короткочасно знижувалося поглинання серцем глюкози, лактату, ВЖК, підвищувалося поглинання серцем пірувату та відбувалося вивільнення гліцерину в кров вінцевого синуса (табл.1). Зниження поглинання субстратів не є наслідком зменшення потреб серця в енергії, оскільки у цей період, згідно з нашими попередніми дослідженнями [11], спостерігається посилення діяльності серця - збільшуються сила та частота серцевих скорочень, зростає поглинання кисню міокардом. Певно, короткочасна адренергічна стимуляція скоротливої функції серця забезпечується енергією значною мірою за рахунок використання ендогенних запасів субстратів - тригліцеридів та глікогену, що дозволяє незалежно від транспортних можливостей клітин, швидко забезпечувати субстратами енергетичні метаболічні потреби міокарда.

Таблиця 1

Вплив адреналіну (5 мкг внутрішньовінцево) на поглинання енергетичних субстратів міокардом здорових тварин (n=40), M±m

ВАВРК у вихідному стані	ВАВРК після введення адреналіну		
	1 хв	3 хв	5хв
	ГЛЮКОЗА (ммоль/л)		
0,39±0,05	0,11±0,07*	0,32±0,04	0,41±0,05
	ЛАКТАТ (ммоль/л)		
0,40±0,06	0,08±0,03*	0,45±0,03	0,52±0,06
	ПІРУВАТ (мкмоль/л)		
52,5±4,9	89,4±12,7*	62,6±6,8	66,5±3,7*
	ВЖК (ммоль/л)		
0,20±0,03	0,04±0,02*	0,13±0,02*	0,14±0,04
	ГЛІЦЕРИН (мкмоль/л)		
6,0±2,3	-24,0±2,1*	-4,9±1,6*	7,8 ± 1,9

Примітка: ВАВРК - вінцева артеріо-венозна різниця концентрації субстратів, * - вірогідність змін показників порівнянно з вихідним рівнем, $p < 0,05$.

Зміни, які виникають під впливом адреналіну стосовно величини поглинання міокардом субстратів - глюкози, лактату, пірувату, ВЖК та гліцерину, відображують швидкість та спрямованість перебігу відповідних адреналін-стимульованих реакцій енергетичного метаболізму в серці - глікогенолізу, гліколізу та ліполізу. Вивільнення гліцерину з міокарда, яке супроводжується зниженням ВАВРК ВЖК, є показником активації ліполізу [12]. Зниження поглинання глюкози міокардом після внутрішньовінцевого введення адреналіну можна пояснити короточасним підвищенням (унаслідок активації глікогенолізу) внутрішньоклітинної концентрації глюкозо-6-фосфату, який гальмує фосфорилування та транспорт екзогенної глюкози у клітини, і зниження ВАВРК глюкози відображує ступінь активації глікогенолізу. Прискорення гліколізу під час адренергічної стимуляції серця призводить до підвищення цитоплазматичної концентрації NADH, внаслідок чого гальмується лактат-дегідрогеназна реакція у напрямку лактат → піруват. Унаслідок цього знижується поглинання міокардом лактату з крові, що надходить до серця. Але посилення діяльності серця під впливом адреналіну, через зменшення внутрішньомітохондріального відношення АТР/АДР, веде до підвищення активності піруватдегідрогенази і збільшення поглинання міокардом пірувату. Тому зміни у поглинанні енергетичних субстратів міокардом, які реєструються після введення адреналіну у вінцеву артерію, відображують активацію глікогенолізу, гліколізу та ліполізу і можуть служити критерієм величини метаболічної відповіді міокарда на адренергічну стимуляцію, а також дозволяють скласти уявлення про чутливість метаболічних систем серця до катехоламінів.

Ці критерії було використано для оцінки особливостей перебігу реакцій енергетичного метаболізму під час стимуляції серця адреналіном у тварин з експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД). Модель алоксанового діабету дозволяє вивчати зміни, які виникають у серці при захворюванні на цукровий діабет, тому, що через 1-2 міс після введення експеримен-

тальним тваринам алоксану знижується скоротлива функція серця, зменшується його функціональний резерв, порушується кардіогемодинаміка [13].

Залежно від рівня глюкози в крові, який встановлювався через 6 - 8 тиж після введення алоксану, тварини були розподілені на дві групи: у тварин 1-ї групи рівень глюкози натще становив $8,7 \pm 0,94$ ммоль/л, а 2-ї - $15,8 \pm 1,82$ ммоль/л.

Розвиток цукрового діабету у собак супроводжувався змінами вмісту в крові не тільки глюкози, але й інших субстратів. Достовірно, порівнянно з контролем, зростав вміст лактату, причому його рівні у тварин 1-ї та 2-ї груп були майже однаковими - $2,1 \pm 0,35$ та $2,6 \pm 0,47$ ммоль/л. Підвищувалася кількість пірувату до $206 \pm 54,8$ та $287 \pm 78,3$ мкмоль/л у тварин 1-ї та 2-ї груп відповідно. Вміст ВЖК у тварин 1-ї групи істотно не відрізнявся від норми ($1,1 \pm 0,12$ ммоль/л), але був значно вищим у тварин 2-ї групи ($2,8 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Поглинання глюкози міокардом залишалося на рівні контрольного в обох групах тварин ($0,36 \pm 0,047$ та $0,40 \pm 0,053$ ммоль/л у 1-ій та 2-ій відповідно). Поглинання лактату, пірувату, ВЖК також було близьким до норми у тварин 1-ї групи. У тварин 2-ї групи були значно знижені ВАВРК лактату ($0,12 \pm 0,048$ ммоль/л) та пірувату ($29,3 \pm 6,26$ мкмоль/л) і підвищена ВАВРК жирних кислот ($0,39 \pm 0,061$ ммоль/л).

Особливості обміну речовин, які спостерігалися у тварин 1-ї групи, а саме, помірна гіперглікемія, відсутність значних змін в обміні ліпідів, адекватний потребам міокарда метаболізм вуглеводних субстратів (про що свідчать близькі до контролю значення ВАВРК лактату та пірувату), вказують на збереження компенсаторних резервів регуляції вуглеводного та ліпідного обміну. Це дозволило розглядати перебіг цукрового діабету у цих тварин як легкий.

Високий рівень глюкози та ВЖК у крові тварин 2-ої групи, підвищення вмісту лактату та пірувату в поєднанні із значним зниженням поглинання міокардом цих субстратів унаслідок обмеження аеробного метаболізму вуглеводів обумовлені глибокими метаболічними порушеннями в організмі цих тварин. Наявність таких змін вуглеводного та ліпідного обмінів дає можливість розглядати перебіг захворювання у тварин 2-ї групи як тяжкий.

Відмінності в субстратному забезпеченні енергетичних процесів у серці тварин з легким та тяжким перебігом цукрового діабету дозволяють вивчати вплив адреналіну на метаболізм міокарда при ЕЦД як у разі відсутності суттєвих порушень у структурі поглинання енергетичних субстратів клітинами серця (тварин 1-ї групи), так і у стані із зниженим поглинанням вуглеводних та підвищеним споживанням міокардом ліпідних субстратів (тварини 2-ї групи).

Результати вивчення впливу адреналіну на поглинання енергетичних субстратів міокардом тварин з ЕЦД наведені в табл.2. На 1-ій хвилині після введення адреналіну ВАВРК глюкози ставала від'ємною як у 1-ій, так і у 2-ій групах тварин з ЕЦД. На 3-ій хвилині реакції поглинання глюкози у 2-ій групі залишалося зниженим, а в 1-ій зростало і навіть перебільшувало вихідний рівень. Враховуючи дані літератури про гіперчутливість глікогенфосфорилази серця у тварин з ЕЦД до стимуляції адреналіном [14], можна припустити, що звільнення глюкози значною

мірою пов'язано з надмірним прискоренням глікогенолізу, особливо за умов властивого для цукрового діабету зниження активності фосфофруктокінази. При цьому може відбуватися вихід з клітин серця нефосфорильованої вільної глюкози, концентрація якої значно підвищена в м'язових тканинах при цукровому діабеті [15].

Таблиця 2

Вплив адреналіну (5 мкг внутрішньовінево) на поглинання енергетичних субстратів міокардом тварин з експериментальним цукровим діабетом, $M \pm m$

ВАВРК у вихідному стані		ВАВРК після введення адреналіну		
		1 хв	2 хв	3 хв
ГЛЮКОЗА (ммоль/л)				
1)	0,36±0,05	-0,16±0,04*	0,68±0,05	0,43±0,09
2)	0,40±0,05	-0,19±0,01*	-0,03±0,07	0,29±0,11
ЛАКТАТ (ммоль/л)				
1)	0,41±0,05	0,12±0,06*	0,36±0,14	0,39±0,18
2)	0,12±0,04	-0,17±0,06*	0,03±0,03	0,14±0,09
ПІРУВАТ (мкмоль/л)				
1)	62,4±11,6	58,7±16,1	62,9±8,7	54,4±9,6
2)	29,3±6,2	13,2±5,4	28,6±8,3	26,5±7,1
ВЖК (ммоль/л)				
1)	0,21±0,58	0,11±0,04	0,05±0,03	0,20±0,06
2)	0,39±0,06	0,27±0,05	0,29±0,09	0,34±0,08
ГЛІЦЕРИН (мкмоль/л)				
1)	6,7±3,6	-24,3±4,7*	-2,6±2,6	8,5±2,9
2)	8,7±3,1	-32,7±3,4*	-13,2±4,2	8,1±2,8

*Примітка: ВАВРК - вінево артеріо-венозна різниця концентрацій, 1) - 1-ша група тварин (вміст глюкози в крові 8,7±0,94 ммоль/л), n = 19, 2) - 2-га група тварин (вміст глюкози в крові 15,8±1,82 ммоль/л), n = 16, * - вірогідність змін показників порівняно з вихідним рівнем, p < 0,05.*

Ступінь змінення ВАВРК лактату під час адренергічної реакції залежав від стану тварин. У 1-ій групі поглинання цього субстрату на 1-ій хвилині реакції знижувалося на 0,29±0,073 ммоль/л, що було близьким до того, що спостерігали у здорових тварин, а в 2-ій групі адренергічна стимуляція гліколізу супроводжувалася виділенням лактату у венозну кров серця (-0,17±0,064 ммоль/л). Певно, у тварин 1-ї групи аеробний метаболізм продуктів розщеплення глюкози - лактату та пірувату, зберігається на достатньому рівні. Звільнення лактату у венозну кров серця у тварин 2-ї групи вказує на те, що можливості окиснювального метаболізму вуглеводних субстратів у міокарді цих тварин дещо обмежені, особливо за умов зростання гліколітичного потоку. Це узгоджується з точкою зору інших дослідників [16]. Беручи до уваги негативну дію високих концентрацій лактату на клітини серця, можна вважати, що прискорене утворення цього метаболіту, особливо за умов обмеження кровотоку внаслідок судинних ускладнень, спричинених цукровим діабетом, є фактором, відповідальним за прогресування ушкоджень серця при цьому захворюванні.

Поглинання пірувату під час адренергічної реакції у тварин 1-ї групи суттєво не змінювалося, а у тварин 2-ї групи існувала тенденція до зниження ВАВРК пірувату.

У тварин з легким перебігом цукрового діабету на 1-ій хвилині після введення адреналіну поглинання ВЖК помірно знижувалося і майже припинялося на 3-ій хвилині, ВАВР у цей період становила $0,05 \pm 0,027$ ммоль/л. У цей період у деяких експериментах спостерігалось навіть виділення жирних кислот у кров вінцевого синуса. Зниження поглинання ВЖК міокардом супроводжувалося вивільненням гліцерину у венозну кров серця. Зміни ВАВРК ВЖК та гліцерину, що спостерігалися під час активації адреналіном ліполізу в міокарді тварин з легким перебігом цукрового діабету та здорових тварин, істотно не відрізнялися.

У тварин з тяжким перебігом цукрового діабету активація ліполізу супроводжувалася значно більшим вивільненням гліцерину у венозну кров серця, що свідчить про посилення активуючої дії адреналіну на гідроліз внутрішньоклітинних тригліцеридів. Проте ВАВРК ВЖК у цей період знижувалася лише на 30% (у здорових тварин на 86%), залишаючись на досить високому рівні. Раніше у наших дослідженнях було доведено, що за посилення діяльності серця під впливом адреналіну приріст поглинання кисню міокардом у тварин з тяжким перебігом цукрового діабету менший, ніж у здорових. Це свідчить про те, що ступінь підвищення окиснення ВЖК у міокарді хворих тварин під час адренергічної реакції не більший, ніж у здорових. Можливо, значне підвищення вмісту жирних кислот у крові хворих тварин забезпечує високе надходження їх у клітини міокарда навіть у період активації адреналіном гідролізу ендогенних тригліцеридів. Підвищення рівня ВЖК у міокарді тварин з ЕЦД під час його адренергічної стимуляції може мати самостійне патогенетичне значення у формуванні серцевих порушень у хворих на цукровий діабет унаслідок пошкоджуючого впливу підвищених концентрацій жирних кислот на структуру та функцію клітинних мембран та мембранних ферментних систем [17]. Крім того, підвищення вмісту ВЖК у клітинних мембранах збільшує проникність їх для кальцію. Це супроводжується посиленням бета-адренергічної відповіді серця, оціненої за скорочувальним ефектом, із зсувом максимуму реакції у бік менших концентрацій бета-агоніста [18]. Цілком імовірно, що саме підвищення концентрації ВЖК у міокарді значною мірою відповідальне за посилення адренергічного впливу на метаболічні процеси в серці тварин з ЕЦД.

Треба підкреслити, що величина змін, які виникають у структурі поглинання енергетичних субстратів міокардом під час адренергічної стимуляції глікогенолізу, гліколізу та ліполізу, залежить від тяжкості перебігу цукрового діабету.

Перебіг серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет супроводжується змінами в механізмах не тільки адренергічної, але й холінергічної регуляції діяльності серця [19]. Для оцінки стану холінергічних механізмів у регуляції міокардіального енергетичного метаболізму проведені експерименти з внутрішньовінцевим уведенням адреналіну після блокади М-холінорецепторів (табл.3). У контрольних дослідах на здорових тваринах за умов блокади М-холінорецепторів загальне спрямування впливу адреналіну на метаболічні процеси в серці зберігалось, але кількісні характеристики цього впливу змінювалися, а саме: зростала ступінь активації адреналіном ліполізу в міокарді, що супроводжувалося вивільненням у венозну кров серця не тільки гліцерину ($-33,7 \pm 3,24$ мкмоль/л), але й ВЖК ($-0,09 \pm 0,026$ ммоль/л); активація вуглеводного

обміну супроводжувалася виникненням від'ємного артеріо-венозного балансу за лактатом; більшою мірою, ніж до блокади, знижувалося поглинання глюкози міокардом (до $0,05 \pm 0,035$ ммоль/л). Все це свідчить про те, що за умов блокади М-холінергічних рецепторів посилюється активуючий вплив адреналіну на процеси енергетичного метаболізму в серці, що пов'язано з блокадою атропіном холінергічного гальмування стимулюючого впливу катехоламінів на аденілатциклазу [20]. Таким чином, участь М-холінергічних механізмів у модуляції метаболічної відповіді міокарда на адренергічну стимуляцію полягає в обмеженні активуючого впливу адреналіну на процеси глікогенолізу, гліколізу та ліполізу.

Таблиця 3

Зміни у поглинанні енергетичних субстратів міокардом під впливом адреналіну (5 мкг внутрішньовінцево) до та після блокади М-холінергических атропіном (1 мг/кг внутрішньовенно), М±ш

	ΔВАВРК глюкози (ммоль/л)	ΔВАВРК лактату (ммоль/л)	ΔВАВРК пірувату (мкмоль/л)	ΔВАВРК ВЖК (ммоль/л)	ΔВАВРК гліцерину (мкмоль/л)
ЗДОРОВІ ТВАРИНИ (n=17)					
1)	0,28±0,04	0,32±0,05	-36,1±9,4	0,15±0,02	29,4±3,1
2)	0,48 ± 0,05*	0,53±0,06*	4,2±2,3*	0,26±0,04*	42,6±3,7*
ТВАРИНИ З ЕЦД (n=12)					
1)	0,66±0,07	0,29±0,05	14,8±6,4	0,11±0,04	42,4±8,1
2)	0,51±0,05	0,24±0,07	16,2±5,3	0,10±0,04	35,8±6,2

*Примітка: ΔВАВРК - величина змінення ВАВРК субстратів на 1-ій хвилині після введення адреналіну до (1) та за умов блокади (2); * - вірогідність змінення величини ΔВАВРК за умов блокади у порівнянні з величиною ΔВАВРК до блокади.*

Порівняльний аналіз спричинених адреналіном змін ВАВРК енергетичних субстратів у тварин з ЕЦД свідчить про те, що блокада М-холінергических рецепторів суттєво не змінювала кількісні характеристики величини метаболічної відповіді міокарда на адренергічну стимуляцію. Це дозволяє зробити висновок про пригнічення контррегуляторних холінергічних реакцій серця тварин з ЕЦД. Обмеження холінергічної контррегуляції адренергічної активації метаболічних процесів у серці при цукровому діабеті може бути якоюсь мірою наслідком характерної для цієї хвороби гіперліпідемії, яка знижує чутливість до М-холінергічної стимуляції [21]. Таке порушення взаємодії між холінергічними та адренергічними механізмами призводить до того, що контроль за метаболічними процесами у міокарді здійснюється переважно через адренергічні механізми. Посилення впливу катехоламінів на функцію та метаболізм міокарда є одним з патогенетичних чинників розвитку серцево-судинних захворювань [22]. Тому можна констатувати, що порушення холінергічної контррегуляції, разом з іншими чинниками, призводить до розвитку ушкоджень міокарда у хворих на цукровий діабет.

Не викликає сумніву, що виявлені у наших експериментах негативні явища, які виникають під час активації катехоламінами реакцій енергетичного обміну ліпідів та вуглеводів у серці при ЕЦД, пов'язані з впливом на реалізацію ефектів адреналіну комплексу чинників, спектр яких включає загальні метаболічні порушення - гіпоінсулінемію, гіперглікемію,

гіперліпідемію, а також порушення на молекулярному рівні. Останні стосуються як змін активності ферментів, що каталізують важливі реакції енергетичного метаболізму серця, так і змін на рецепторному рівні, зокрема, пригнічення холінергічної контррегуляції. У зв'язку з цим одним із напрямків профілактики катехоламінових ушкоджень міокарда при цукровому діабеті можна вважати застосування засобів, що сприяють поліпшенню перебігу метаболічних процесів, та фармакологічну модуляцію чутливості адренергічної та холінергічної систем.

Висновки

1. У собак з тяжким перебігом ЕЦД, порівнянно із здоровими, активація адреналіном ліполізу та гліколізу в міокарді посилена.

2. У тварин з ЕЦД, на відміну від здорових, пригнічені контррегуляторні М-холінергічні компоненти адренергічної активації енергетичного метаболізму в серці.

3. Виявлені при ЕЦД обмеження М-холінергічної реактивності серця, посилення ліполітичної дії адреналіну та метаболічні зміни, якими супроводжується перебіг реакцій глікогенолізу та гліколізу при адренергічній стимуляції, можуть брати участь у виникненні уражень серця у хворих на цукровий діабет.

Література

1. Ashimas A., Achimas L., Albu I. et al. Interrelation diabetes supreafections cardiovasculares // Arsh. Union. Med. Balkan. 1988, 26, №5-6, p.316.
2. Ganguly P., Dhalla K., Beamich R. et al. Involvement of catecholamines in the development of diabetic cardiomyopathy // In: Patophysiology of heart disease: Martinus Nijhoff ed. Boston, 1987. 237 p.
3. Dejgaard A., Andersen P., Hilsted J. Norepinephrine hypersensitivity in diabetic autonomic neuropathy // Diabetologia. 1994, 37, №8, Suppl.1, p.A185.
4. Хомазюк А.И. Экстракорпоральная перфузия и резистография коронарных артерий у животных без вскрытия грудной клетки // Патол. физиол. эксперим. тер. 1986, №2, 74-77.
5. Хомазюк А.И., Нешерет А.П., Глебова Л.Н. Способ исследования метаболизма миокарда. А.С.134016 СССР // Открытия. Изобретения. 1987, №39, с.198.
6. Цюхно З.И., Славнов В.Н., Панченко Н.И. и др. Функциональные методы исследования в эндокринологии. К.: Здоров'я, 1981. 240 с.
7. Novac M. Colorimetric ultramicromethod of free fatty acids // J.Lipid. Res. 1965, 6, №3, 431-433.
8. Hohorst H. L-Lactate.Determination with lactic dehydrogenase and DPN // In: Methods of enzymatic analysis. Ed.H.-V.Begmeyer. New York-London: Verlag chemic Acad.Press, Ed. H.V. Begmeyer, 1963, 266-270.
9. Wieland O. Eine enzymatische methode zur bestimmung von glycerin // Biochem. Zeitschrift. 1957, 329, №4, 313-319.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 185 с.
11. Хомазюк А.И. Патофизиология коронарного кровообращения. К.: Здоров'я, 1985. 342 с.
12. Stam H., Hulsman W. Metabolic control of endogenous lypolysis in rat heart // J. Mol. Cell. Cardiol. 1979, 11, Suppl.1, 60-69.
13. Хомазюк А.И., Нешерет А.П., Глебова Л.Н. и др. Изменение функции и энергетического обмена миокарда при ЭСД у собак // Бюлл. эксперим. биол. мед. 1988, №4, 11-13.
14. Buczek-Thomas A., Jaspers S.R., Miller T.B. et al. Post-receptor defect accounts for phosphorylase hypersensitivity in cultured diabetic cardiomyocytes // Mol. Cell Biochem. 1992, 117, №1, 63-70.

15. Vaag A., Hother-Nielsen O., Skot P. et al. Effect of acute hyperglycemia on glucose metabolism in skeletal muscles in IDDM patients // *Diabetologia*. 1992, **41**, №2, 174-182.
16. Koivisto V.A., Jki-Jarvinen H. Changes in muscle glucose metabolism in type 1 diabetes // *Ann. Med.* 1990, **22**, №3, 201-205.
17. Burt J.M., Massey K.D., Minnich B.N. et al. Uncoupling of cardiac cells by fatty acids: structure - activity relationships // *Amer. J. Physiol.* 1991, **260**, №3, Pt.1, 439-448.
18. Мхитарян Л.С., Орлова Н.Н. Характеристика физико-химических и рецепторных свойств мембран миокарда при атеросклерозе // *Актуальные вопросы кардиологии*. Минск, 1994, ч.2, с.333.
19. Piersе G.N., Beamish R.E., Dhalla N.S. Heart dysfunction in diabetes. Florida: CRC Press, Inc. Boca Raton, 1988. 283 p.
20. Gardner R., Allen D. The relationship between cyclic nucleotide levels and glycogen phosphorilase activity in isolated rat hearts perfused with epinephrine and acetylcholine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1977, **202**, 346-353.
21. Yu S., Huang Z., Wong C. et al. Effects of hyperlipidemia on the vascular reactivity in the Wistar-kyoto and spontaneously hypertensive rats // *Eur. J. Pharmacol. Environ. Toxic.* 1993, **248**, №4, 289-295.
22. Popovich M.I., Kobets V.A., Kostin S.I. et al. Myocardial alterations induced by prolonged noradrenaline administration in various doses // *Clin. Cardiol.* 1992, **15**, №9, 660-665.

Нарушение адренергической регуляции энергетического метаболизма миокарда при экспериментальном сахарном диабете

И.В. Гончар, А.П. Нещерет, А.И. Хомазюк

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

В экспериментах с использованием методов катетеризации и экстракорпоральной перфузии коронарных артерий, катетеризации и непрерывного дренажа коронарного синуса, в условиях *in vivo* проведены исследования адренергической регуляции энергетического метаболизма миокарда при экспериментальном сахарном диабете. У животных с аллоксановым сахарным диабетом обнаружено усиление метаболического ответа миокарда на адренергическую стимуляцию. Выявлено участие м-холинергических механизмов в ограничении метаболических эффектов адреналина. Обнаружено угнетение этого регулирующего влияния у животных с экспериментальным сахарным диабетом. Проанализирована возможная роль изменений, возникающих при сахарном диабете в адренергической и холинергической регуляции энергетического метаболизма миокарда, в формировании нарушений функции сердца при этом заболевании.

Disturbances of adrenergic regulation of energetic myocardial metabolism in experimental diabetes mellitus

I.V. Gonchar, A.P. Nescheret, A.I. Khomazjuk

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

In complex investigations *in vivo* the disturbances of energetic myocardial metabolism in experimental diabetes mellitus and changes of adrenalin, insulin and glucagon contents in coronary blood flow and system circulation were studied using catheterization, extracorporeal coronary arteries perfusion, catheterization and continuous coronary sinus drainage. In alloxan-diabetic dogs strengthening of metabolic myocardial response to adrenergic stimulation has been established. Participation of m-cholinergic mechanisms in the limitation of adrenergic metabolic effect was ascertained. The depletion of the m-cholinergic regulating influence has been determined in diabetic animals. The possible involvement of changes in adrenergic and cholinergic regulation of myocardial energetic metabolism, in disorders of heart function, discovered in diabetes mellitus, was analyzed.

INSULINOMA. DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Jürgen Beyer

III. Medical Clinic and Out-Patients Department Internal Medicine - Endocrinology Johannes Gutenberg University, 55101 Mainz, Germany

Modern approaches to diagnostics and differential diagnosis of insulinomas based on more than 80 cases of insulin-producing islet cell tumours are given. Out of these tumours 89% were benign and 6.5% were malignant. An algorithm to diagnose insulinoma and exclude hypoglycaemia caused by other pathology is proposed. Clinical examination with special reference to case history data and confirmation of hypoglycaemic events appears essential for diagnosis. To confirm the diagnosis of insulinoma it is recommended to perform multiple determinations of blood glucose, plasma insulin, C-peptide and proinsulin. Subsequently, a dynamic diagnostic test is indicated, the fasting test is the most sensitive and specific. Then the location of the tumour in the pancreas should be diagnosed. In case of insulinoma computer tomography, coeliacography possess the highest diagnostic value.

Key words; insulinoma, diagnostics, differential diagnosis

Statistics indicate that the frequency of islet cell tumours in unselected autopsies is usually low so that approximately one islet cell tumour out of 800 autopsies is found. Only some of these tumours appeared to exhibit endocrine activity (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma and other tumours of the APUD system) [10].

Insulinomas are easily diagnosed on the basis of the typical symptomatology in which hypoglycaemia is the main symptom. Symptoms of the moderate to severe hypoglycaemic attack are part of the case history details. These symptoms frequently occur during the morning after a meal has been missed or after physical exercise [21]. The fasting blood sugar then has a value of about 50 mg/dl, and the blood sugar then rarely exceeds 120 mg/dl during the course of the day. Usually, these patients have discovered for themselves that the symptoms can be relieved by food or drinks containing sugar (Whipple's triad) [23].

Over the last 15 years, we have diagnosed more than 80 insulin-producing islet cell tumours. Out of these tumours, 89% were benign and 6.5% were malignant. Multiple insulinomas were present in 6.5% of all cases, nesidioblastoses were present in 4.1% and MEN I syndromes were present in 6.5% of all cases. This corresponds to the figures which were obtained by Kloppel et al 1990 for Caucasian European patients. Females are affected approximately twice as often as males. The age distribution of the patients with benign insulinomas indicates increased frequency in the second half of their life, roughly beginning at the age of 30. These insulinomas occur very rarely during infancy. Manifest diabetics can also suffer insulinomas. In the case of the adenomas, the clinical symptoms occasionally date back to several years, in individual cases more than five years. A short case history, with clinically pronounced symptoms, indicates a malignant islet cell tumour.

The main individual symptoms which were observed in our group of patients are presented in Fig. 1. These symptoms correspond to those produced by a moderate to severe neuroglucopenia which is expressed to different extent in individual patients.

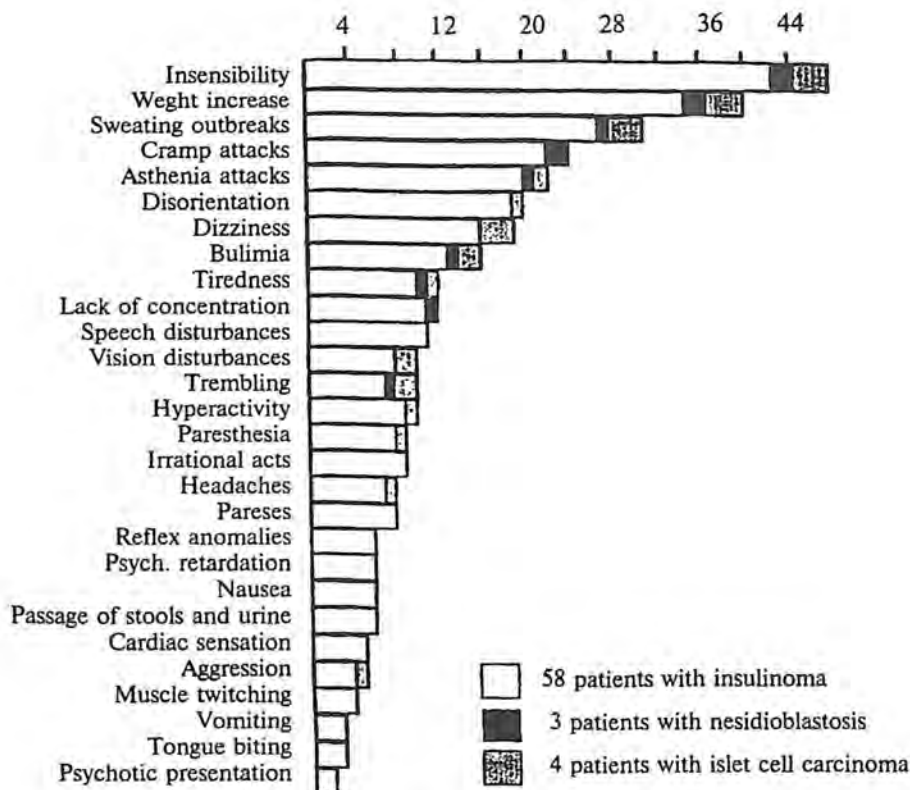


Fig.1. Symptoms in 65 patients suffering from organically determined hyperinsulinism.

In five cases, we found insulinomas combined with other endocrine tumours when the patient had showed a MEN syndrome; in three of these cases, adenomas of the parathyroid gland were present either at the same time as the insulinoma or at a different time, and in two of the cases the insulinoma was combined with a prolactinoma.

A practical clinical classification, which simultaneously permits a differential-diagnostic assignment, can be derived from case history data [2-4, 6, 7, 13, 16, 22 and others]. Thus, classification of the hypoglycaemia in accordance with clinical aspects demonstrates that hypoglycaemic events can be subdivided on the basis of whether they appear in the fasting state or after alimentary abstinence and others which are observed to occur reactively in response to the supply of food or to certain dietary constituents [13] (Fig. 2). Factitious hypoglycaemias due to suicidal or homicidal tendencies are extremely rare.

In patients' history with hypoglycaemias following alimentary abstinence we differentiate insulinomas [21], extra-pancreatic, non-insulin-producing tumours [13], severe anterior pituitary and adrenal cortex insufficiency, severe myxoedema, the autoimmune hypoglycaemia syndrome [1], acquired severe liver

CLINICAL CLASSIFICATION OF DIFFERENT FORMS OF HYPOGLYCAEMIA

- A. Hypoglycaemias following fasting
- B. Reactive hypoglycaemias in response to nutrient supply
- C. Hypoglycaemias due to external influences

Fig.2

damage, serious uraemia, liver enzyme defects, idiopathic hypoglycaemia in childhood, hypoglycaemia in the newborn, ketotic hypoglycaemia in children, renal hypoglycaemia and hypoglycaemia following alcohol abuse from reactive hypoglycaemias following food intake, as postabsorptive hypoglycaemias. In addition, hypoglycaemias following gastrointestinal disorders and more unusual disorders such as fructose intolerance etc. must be mentioned. Hypoglycaemias which are evoked by external influences are important and can lead to serious clinical consequences if they are not recognized. These include iatrogenic hypoglycaemias, arising as a side effect of a large number of drugs [8, 11, 14, 15 and 17], not uncommonly factitious hypoglycaemia [19, 20] and hypoglycaemias which are elicited with homicidal or suicidal intent.

The disorder insulinoma is characterized by hypoglycaemias following alimentary abstinence. As early as 1942, Whipple [23] described the triad of morning attacks of hypoglycaemia, blood sugar values less than 40 mg/dl and the immediate relief of these symptoms after glucose ingestion. Since the symptoms are unspecific, it is necessary to exclude other diseases which are associated with fasting hypoglycaemia; in particular, a factitious hypoglycaemia must be reliably excluded.

Functional diagnostic test

Large numbers of tests have been described for differentiating insulinomas from other syndromes. Only a few of them have proved to be of practical value [5]. In 1927, Wilder et al. proposed prolonged fasting, in which hypoglycaemic attack can be triggered spontaneously in approximately 95% of all patients with insulinoma following an alimentary abstinence of up to 72 hours, with over 95% of the patients demonstrating the typical constellation of low blood sugar values and elevated insulin levels. In the fasting experiment, determination of serum insulin, as well as determination of blood sugar, proved to be reliable indications for the presence of a tumour. More specific evidence can be provided by the insulinogenic index, which is always greater than 0.5 in insulinoma patients (Fig.3).

Since patients suffering from a variety of other diseases, and also patients with factitious hypoglycaemia, also exhibit symptoms in the fasting experiment which can correspond to those due to an insulinoma, attempts must additionally be made to stimulate secretion of the tumour, when it is difficult to make diagnosis by exclusion. This stimulation test which provides the most powerful evidence is the tolbutamide test. In this test, the decrease in blood glucose level, which usually leads rapidly to a hypoglycaemic shock and the often excessive increase

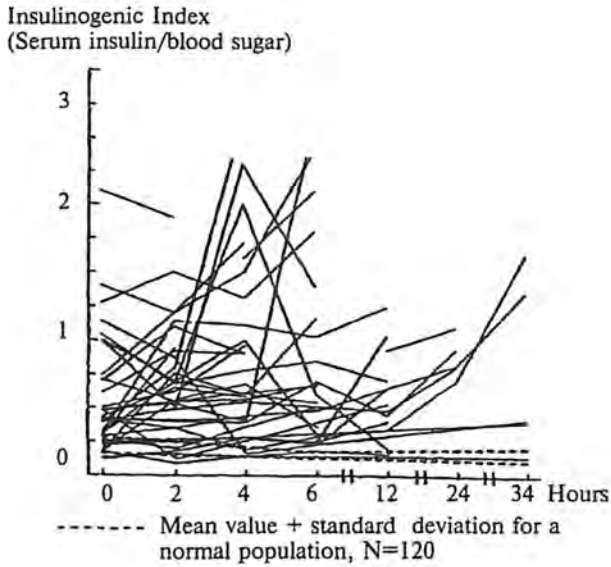


Fig.3. Insulinogenic index in the fasting experiment in 44 patients suffering from organically determined hyperinsulinism.

in insulin level are assessed diagnostically. The decisive factor is the behaviour of the blood sugar over a period of three hours when assessed by the criteria found by Fajans and Conn. These criteria prove the presence of an islet cell tumour with a probability of greater than 95%.

An additional option to assess altered insulin secretion arises from the fact that the islet cell tumour secretes insulin in response to L-leucine. Oral administration of 150 mg of L-leucine/kg of body weight does not lead to any significant alteration of the blood sugar in healthy persons within three hours. The serum insulin level also remains low and does not rise. In contrast, the blood glucose level decreases over this period of time in most of the 21 patients suffering from organically determined hyperinsulinism, and the insulin level which is measured at the same time rises together with the C peptide level. This provides an indication of pathological insulin secretion by the tumour.

The suppression of the C peptide, which is secreted at the same time as the insulin during an insulin-induced hypoglycaemia represents yet another option to test the physiology of the insulin secretion. No adequate studies have been carried out to reveal specificity and sensitivity of this test method.

Summarizing the value of the individual test methods regarding their sensitivity and specificity, it is evident that the fasting experiment, with a sensitivity of 100% and a specificity of 96%, is favoured, followed by the tolbutamide test, with 88% and 92% and the L-leucine test, with 81% sensitivity and a specificity of 100%. No valid data are available to sufficiently quantify the other test methods.

The determination of the proinsulin level, including molecular fragments of proinsulin, provides further order to differentiate pathological insulin secretion due to a tumour in contrast to normal insulin secretion [4, 9]. The proinsulin level, normally about 10% of the normal insulin secretion, was markedly higher in the patients whom we examined than it was in persons with normal insulin

secretion. Unfortunately, this determination is rather unspecific because a large number of other diseases also show elevated proinsulin values.

Location diagnosis

Knowledge of the size and location of the insulinoma is of particular interest, especially for the operating surgeon. Over the last two decades, insulinomas have been recognized at an increasingly earlier stage and are correspondingly smaller. It has therefore become more difficult to detect these smaller adenomas. Various methods are available for diagnosing their location.

Gastrointestinal passage, with its modification hypotonic duodenography, is a historical method with which it was occasionally possible to demonstrate the presence of a large tumour in the region of the head of the pancreas. Because of its later diagnostic significance this method is no longer used. Insulinomas were detected reliably in 40-60% of cases by means of transabdominal sonography [18]. Endoluminal intragastric or intraduodenal sonography detects a higher proportion of islet cell tumours that can be detected using the percutaneous technique.

While our results confirm this, they also indicated that islet cell tumours were not reliably detected in the region of the tail of the pancreas. Apart from computerized tomography and the latest version, spiral CT, coeliacography, which is carried out in a supersensitive manner, still possesses the highest diagnostic value. Using the latter method even small tumours can be detected in the early phase of X-ray contrast medium injection, as a result of their hypervascularization and rapid blood flow and hence their rapid staining with contrast medium. As far as we are concerned, coeliacography is still the most reliable method for locating an islet cell tumour. In rare cases, such patients who have already undergone unsuccessful surgery or patients with several insulinomas, percutaneous, transhepatic portal vein probing, collecting blood samples from all the inflowing regions, provides a very powerful predictive indication of the region in which an islet cell adenoma can be located. This method is reserved for special indication and additionally involves a certain degree of risk for the patient. Recently islet cell tumours could be detected scintigraphically using a somatostatin analogue (octreotide) [12]. Insulinomas which possess a substantial number of receptors for somatostatin can be observed following the injection of indium-labeled octreotide. Unfortunately, this only applies to less than 50% of the insulinomas, the diagnostic predictive value is rather low.

Further problems of differential diagnosis

The unmasking of a factitious hypoglycaemia represents one of the most difficult problems in differential diagnosis [19, 20]. In our collective of more than 80 patients presenting insulinomas, we observed nine patients with factitious hypoglycaemia. This represents about 10% of the patients who were diagnosed as insulinoma patients and who underwent surgery. Usually these patients cannot be distinguished from those carrying insulinomas during the course of the preceding symptomatology. The fasting experiment often turns out to be typical for an insulinoma, and additional functional tests are necessary to unmask these patients since, as a rule, the patient does not know what test result is expected. Normal results are then obtained more frequently despite the pathological result in the fasting experiment. From time to time sonography, computerized tomography

WHAT THE ENDOCRINOLOGIST CONSIDERS TO BE NECESSARY AS REGARDS PREOPERATIVE DIAGNOSIS

- Confirmation of the clinical picture (case history and findings)
- Biochemical confirmation of the diagnosis by means of
- multiple substrate and hormone determinations (e.g. blood sugar, insulin, C peptide and proinsulin)
 - dynamic test methods
 - fasting experiment over a period of 72 hours, if result is ambiguous:
 - tolbutamide test or
 - L-leucine loading or
 - Insulin hypoglycaemia test
- Search for a MEN I PTH, serum calcium, phosphate, prolactin, SMC, TSH, FT₃ and FT₄
- Exclusion of a factitious hypoglycaemia

Fig. 4.

and angiography give varying results, with occasional false positive findings due to overinterpretations of the obtained images.

If the factitious hypoglycaemia is not unmasked, the patients occasionally agree to undergo surgery resulting in pancreas fistulations, adhesions and partial resections of the pancreas because the surgeon is unable to find any tumour during the intensive operative exploration of the pancreatic gland and the surrounding area. In those cases in which we were able to establish a diagnosis, the principle cause of factitious hypoglycaemia was glibenclamide intake, with insulin injections being a less frequent cause. Overall, diagnosis in these cases proves to be difficult, and a false diagnosis will have serious consequences.

In summary, confirmation of the clinical features by means of detailed and skilfully ascertained case history information and by means of the physical findings are the most important endocrinological requirements for the preoperative diagnosis of an insulinoma (Fig. 4). Subsequently, the biochemical confirmation of the diagnosis follows by means of multiple determinations of fasting blood glucose, serum insulin, C peptide and proinsulin, followed by at least one dynamic test method. Because of its high degree of sensitivity and specificity, this should be the fasting experiment. If the result is uncertain, other test methods can then be applied. The clinical features of a factitious hypoglycaemia must always be excluded. Other endocrine tumours associated with a multiple endocrine neoplasia can be successfully recognized using simple methods of hormone analysis.

References

1. Archambeaud-Mouverox F., Huc M.C., Nadalon S. et al. Autoimmune insulin syndrome // *Biomed.Pharmacother.* 1989, 43, 381-386.
2. Beyer J. Die spontanen Hypoglykämien // H.Mehnert, K.Schöffling (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis.* Stuttgart: Thieme-Verlag, 1974, 549-560.
3. Beyer J. Klinik und Diagnostik des Insulinoms, Chirurgie des endokrinen Pankreas // F.Kümmerle, K.Rückert. *Chirurgie endokrinen.* Stuttgart: Thieme-Verlag, 1983, 44-53.
4. Beyer J., Cordes U., Krause U. The clinical importance of C-Peptide determination // C-Peptide. Proc. 1. Intern. Symp. on C-Peptide. Konstanz: Schnetztor-Verlag, 1977.

5. Beyer J., Ditschuneit W., Melani F., Pfeiffer E.F. Die Wertigkeit verschiedener Belastungsversuche bei der Diagnose des Insulinoms // *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 1967, **73**, 1080-1081.
6. Beyer J., Krause U., Pies U. et al. Das Insulinom; Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnose // Th.Junginger, J.Beyer. Diagnostische und operative Strategien bei endokrinen Erkrankungen. PMI-Verlag, 1990, 151-163.
7. Beyer J., Pfeiffer E.F. Die spontanen Hypoglykämien // E.F.Pfeiffer (Hrsg.): Diabetes mellitus. München: Lehmann, 1971, 173-220.
8. Hecht A., Goldner M.G. Reappraisal of the hypoglycaemic action of acetylsalicylate // *Metabolism.* 1959, **8**, 418-428.
9. Kao P.C., Taylor R.L., Service F.J. Proinsulin by immunochemiluminometric assay for the diagnosis of insulinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. **78**. 1048-1051.
10. Klöppel G., Donow C., Pipeleers-Marichal M. et al. Die Pathologie der Insulinome und Gastrinome // Th. Junginger, J.Beyer. Diagnostische und operative Strategien bei endokrinen Erkrankungen. PMI-Verlag, 1990, 143-150.
11. Kojak G., Basry M.J., Gastineau C.F.: Severe hypoglycaemic reaction with haloperidol: Report of a case // *Am. J. Psychiatry.* 1969, **126**, 573-576.
12. Lamberts S.W.J., Bakker W.H., Reubli J.-C., Krenning E.P. Somatostatin receptors imaging in the localization of endocrine tumours // *N. Engl. J. Med.* 1990, **323**, 1246-1249.
13. Laurent J., Debry G., Floquet J. Hypoglycaemic Tumours. Excerpta Medica Foundation, 1971.
14. Limburg P.J., Katz H., Grant C.S., Service F.J. Quinine-induced hypoglycaemia // *Ann. Int. Med.* 1993. **119**. 218-219.
15. Madison L.L. Ethanol-induced hypoglycaemia // *Adv. Metab. Disord.* 1968, **3**, 85-109.
16. Marks U., Rose F.C. Hypoglycaemia. London: Blackwell Scientific Publications, 1981.
17. Nelson R.L. Drug induced hypoglycaemias // F.J.Service, ed. Hypoglycaemic disorders: Pathogenesis, diagnosis and treatment. Boston: G.K.Hall. 1983. 97-109.
18. Rösch T., Lightdale C.J., Botet J.F. Localization of pancreatic endocrine tumours by endoscopic ultrasonography // *N. Engl. J. Med.* 1992, **326**, 1721-1726.
19. Service F.J. Factitial hypoglycaemia // *Endocrinologist.* 1992, **2**, 123-126.
20. Service F.J., Palumbo P.J. Factitial hypoglycaemia: three cases diagnosed on the basis of insulin antibodies // *Arch. Int. Med.* 1974, **134**, 336-340.
21. Stefanini P., Carbonin M., Patrassi N., Basoli A. Beta islet cell tumours of the pancreas: Results of a study on 1067 cases // *Surgery* 1974, **75**, 597-609.
22. Steinke J., Beyer J. Spontanhypoglykämien // K.Oberdisse (Hrsg.): Handbuch der inneren Medizin, Bd. VII/2b, Diabetes mellitus. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1977, 709-747.
23. Whipple A.O. Present-day surgery of pancreas // *N. Engl. J. Med.* 1942, **226**, p.515.

Инсулинома: диагностика и дифференциальный диагноз

Ю. Байер

Университет Йоганна Гутенберга, 55101 Майнц, Германия

Приводятся современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике инсулином на основании анализа более 80 случаев инсулин-продуцирующих опухолей островковых клеток поджелудочной железы. При этом 89% указанных опухолей носили доброкачественный характер и 6.5% были злокачественными. Предлагается алгоритм для диагностики инсулиномы и исключения гипогликемических состояний, обусловленных другой патологией. Главным для диагноза является клиническое обследование больного с акцентом на сбор анамнеза и подтверждение наличия гипогликемий. С целью подтверждения диагноза инсулиномы рекомендуются многократные определения уровней глюкозы в крови, уровня инсулина плазмы, а также содержания С-пептида и проинсулина. В дальнейшем целесообразно проведение динамических диагностических тестов, наиболее чувствительным и специфичным из которых является проба с голоданием. Затем рекомендуется проведение исследований с целью уточнения локализации опухоли в поджелудочной железе. В случае инсулиномы наибольшей диагностической ценностью обладают компьютерная томография и целиакография.

Инсулінома: діагностика і диференціальний діагноз

Ю.Баєр

Університет Йоганна Гутенберга, 55101 Майнц, Німеччина

Наводяться сучасні підходи до діагностики та диференціальної діагностики інсуліном на підставі даних аналізу понад 80 випадків інсулінпродукуючих пухлин острівцевих клітин підшлункової залози. Серед досліджуваних пухлин 89% мали доброякісний характер, а 6,5% були злоякісними. Пропонується алгоритм для діагностики інсуліноми та гіпоглікемічних станів, спричинених іншою патологією. Головним для встановлення діагнозу є клінічні обстеження хворого з акцентом на збирання анамнезу і підтвердження наявності гіпоглікемії. Для підтвердження діагнозу інсуліноми рекомендують багаторазове визначення рівнів глюкози в крові, інсуліну в плазмі, а також вмісту С-пептиду та проінсуліну. В подальшому доцільно провести динамічні діагностичні тести, серед яких найчутливішою і специфічною є проба з голодуванням. Потім рекомендують проводити дослідження з метою уточнення локалізації пухлини у підшлунковій залозі. У разі інсуліноми найбільшу діагностичну цінність мають комп'ютерна томографія та целиакографія.

ПЕРЕДСЕРДНИЙ НАТРІЙУРЕТИЧНИЙ ПЕПТИД ТА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА У ПАТОГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

С.Т.Зубкова, О.В.Епштейн, О.В.Булат

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

Наведено результати про вивчення базальних рівнів передсердного натрійуретичного пептиду, ангіотензину II, альдостерону та активності реніну плазми у хворих на цукровий діабет з есенціальною та атеросклеротичною гіпертензією. Вміст гормонів визначали за методом радіоімунаналізу. Одночасно рееструвалися показники електрокардіограм та центральної гемодинаміки.

Встановлено підвищення активності реніну плазми та вмісту ангіотензину II у хворих на цукровий діабет з гіпертензією і без неї. Рівні альдостерону та передсердного натрійуретичного пептиду у плазмі крові були збільшені у хворих на цукровий діабет та артеріальну гіпертензію. Встановлено зв'язок між рівнем передсердного натрійуретичного пептиду та величиною артеріального тиску, вмістом у плазмі альдостерону та вираженістю міокардіальних змін.

Ключові слова: цукровий діабет, гіпертензія, передсердний натрійуретичний пептид, ренін-ангіотензін-альдостеронова система.

Поряд із пресорною ренін-ангіотензін-альдостероною системою сучасними дослідниками визнається також депресорна атриопептидна система серця, як постійний та невід'ємний компонент становлення серцево-судинного гомеостазу. Загальний ефект передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП) полягає у зміні активності ренін-ангіотензін-альдостеронової системи - складного гомеостатичного механізму зворотного зв'язку, що регулює об'єм та тиск крові, а також безпосередньо пригнічує секрецію альдостерону наднирковими залозами [1, 2].

Багатьма дослідниками при цукровому діабеті виявлено активізацію пресорної ренін-ангіотензін-альдостеронової системи, тоді як вміст ПНП у цих хворих лишається вивченим недостатньо [4, 7-9]. Найважливішими біологічними особливостями ПНП вважаються його діуретична, натрійуретична, судинорозширювальна та гіпотензивна властивості [3-6].

Мета пропонованого дослідження - вивчення базальних рівнів ПНП, ангіотензину II, альдостерону, активності реніну плазми та встановлення взаємозв'язку між цими гормонами у розвитку есенціальної та атеросклеротичної артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет.

Матеріали і методи

Нами обстежено 71 хворого на цукровий діабет середньої та тяжкої форми у стані суб- і декомпенсації вуглеводного обміну. З них 31 чоловік і 40 жінок віком від 16 до 70 років (середній вік - 46,6 року). На інсулінозалежний цукровий діабет хворіли 47, на інсулінонезалежний - 24 особи. Згідно з генезом артеріальної гіпертензії, було виділено дві групи хворих на цукровий діабет: у поєднанні з есенціальною артеріальною гіпертензією I - II ступеня (артеріальний тиск був у межах 150-200/90-100 мм рт.ст. (20,0-26,6/12,0-13,3 кПа)) і атеросклеротичною (показники артеріального тиску становили 160-190/80-85 мм

рт.ст. (21,3-25,3/10,6-11,3 кПа)). Для контролю обстежено 25 хворих на цукровий діабет без артеріальної гіпертензії і 25 практично здорових осіб того ж віку.

Забір крові для аналізу здійснювався з ліктьової вени о 9⁰⁰ натше після обов'язкового одногодинного відпочинку пацієнтів у положенні лежачи. Потім кров переносилася у пластикові пробірки з вмістом контрикалу (1000 од/мл) та ЕДТА (1 мг/мл), центрифугувалася за t 40°C протягом 30 хв. Зразки відібраної плазми зберігали за температури -20°C. За стандартною методикою методом радіоімунаналізу визначали активність реніну, вміст ангіотензину II, альдостерону та передсердного натрійуретичного пептиду у плазмі крові.

Запис електрокардіограм проводили у 12 стандартних та 3 посиленних відведеннях по Небу на електрокардіографі "Mingograf-34" фірми "Siemens-Elema". З допомогою реаналізатора PA5-01 реєстрували показники центральної гемодинаміки.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження ренін-ангіотензин-альдостеронової системи виявлено підвищення активності реніну та вмісту у крові ангіотензину II у хворих на цукровий діабет без гіпертензії (табл. 1). Це може бути зумовлено гіперглікемією та глюкозурією, котрі мають властивість змінювати осмотичний тиск. Останнє призводить до втрати клітинами рідини, виведення хлориду натрія з сечею та дегідратації організму. Внаслідок вказаного відбувається активізація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. На початку захворювання вона може вважатися компенсаторним механізмом в умовах порушеного вуглеводного обміну та електролітно-водної рівноваги [10].

Таблиця 1

Рівні гормонів системи ренін-ангіотензин-альдостерон та ПНП у хворих на цукровий діабет з артеріальною гіпертензією різного генезу (M±m)

Група обстежених	Ренін, нг/мл/г	Ангіотензин II, пг/мл	Альдостерон, пг/мл	ПНП, фмоль/мл
Контрольна група здорових осіб (n=25)	0,93±0,06	19,30±4,13	71,4±5,6	5,40±0,79
Хворі на ЦД без АГ (n=25)	3,50±0,60	38,01±8,14	75,0±13,8	5,15±1,50
	P <0,001	<0,05	>0,05	<0,2
Хворі на ЦД та есенціальну АГ (n=24)	3,49±1,60	53,12±12,50	198,7±32,5	19,50±1,80
	P <0,001	<0,01	<0,02	<0,001
Хворі на ЦД та атеросклеротичну АГ (n=22)	3,30±0,60	31,40±2,8	138,3±28,0	17,7±2,09
	P <0,02	<0,01	<0,05	<0,001

Примітка: P - розбіжності дійсні порівняно з показниками групи здорових осіб; ЦД - цукровий діабет; АГ - артеріальна гіпертензія.

У хворих на цукровий діабет з есенціальною і атеросклеротичною гіпертензією поряд з підвищенням активності реніну та рівня ангіотензину II збільшувався вміст альдостерону у крові: у осіб з есенціальною гіпертензією - у 2,9, атеросклеротичною - у 1,9 рази. Тривала активізація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи сприяє прогресуванню ангіопатії через характерні для неї фізіологічні ефекти. Ангіотензин II стимулює специфічні рецептори гладеньких м'язів артерій, що спричиняє їх скорочення та підвищення загального периферичного опору судин, сприяє посиленню симпато-адренергічних впливів [11, 12].

Результати дослідження свідчать про те, що рівень ПНП у плазмі крові хворих на цукровий діабет без артеріальної гіпертензії практично не відрізнявся від такого у осіб контрольної групи (див.табл.1). Аналогічні дані одержано А.Кojіта та співавторами [7]. Водночас G.Orascher та співавтори [8] у хворих на цукровий діабет без гіпертензії спостерігали підвищення вмісту ПНП.

У хворих на цукровий діабет і гіпертензію вміст ПНП був збільшений незалежно від виду останньої. Так, у хворих з есенціальною гіпертензією рівень цього гормону був у 3,8, а при атеросклеротичній гіпертензії - у 2,8 рази вищий порівняно з контролем (див. табл.1). Отже, існує зв'язок між рівнем ПНП та величиною артеріального тиску, що краще виражений у хворих на цукровий діабет з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Під час визначення концентрації ПНП у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет виявлено, що особи з гіпертрофією лівого шлуночка мали вищий рівень передсердного гормону, ніж хворі на артеріальну гіпертензію без наявності такої ($19,5 \pm 1,6$ і $51,5 \pm 7,3$ фмоль/л ($P < 0,05$)). Дослідженнями [3,13] у клініці та експерименті встановлено також зв'язок між концентрацією ПНП та об'ємом і масою серця, кінцевим діастолічним об'ємом лівого передсердя. Авторами виявлено, що ПНП синтезується поряд із передсердцями і у гіпертрофованому міокарді лівого шлуночка.

З метою вивчення взаємовідношень рівнів ПНП та гормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи нами проведено аналіз з урахуванням концентрації у плазмі крові ПНП: збільшеної, зниженої, незмінюваної (табл. 2). З'ясовано, що у хворих на цукровий діабет з нормальним рівнем ПНП вміст ангіотензину II, альдостерону та активність реніну плазми були у межах контролю. У хворих із зниженим у 2 рази рівнем ПНП були збільшені тільки вміст ангіотензину II та активність реніну плазми. У осіб з підвищеним рівнем передсердного гормону спостерігалось підвищення вмісту усіх трьох гормонів.

Зважаючи на вищевикладане, можна гадати, що найбільший вплив на рівень ПНП справляє альдостерон, що також підтверджується дослідженнями [14], де у хворих на гіпертонічну хворобу виявлено значний кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону у плазмі та відсутність такої залежності з активністю реніну плазми та вмістом ангіотензину II.

В результаті проведених досліджень у хворих на цукровий діабет у поєднанні з артеріальною гіпертензією встановлено взаємозв'язок між рівнем ПНП та величиною артеріального тиску, вмістом у плазмі альдостерону та вираженістю міокардіальних змін.

Висновки

1. У 44% хворих на цукровий діабет у стані декомпенсації вуглеводного обміну незалежно від показників артеріального тиску спостерігається активізація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що характеризується збільшенням концентрації у плазмі крові ангіотензину II та активності реніну плазми. У хворих на цукровий діабет з супровідними есенціальною та атеросклеротичною артеріальною гіпертензією також підвищується вміст альдостерону плазми.

Таблиця 2

Взаємовідношення рівнів ПНП та гормонів ренін-ангіотензив-альдостеронової системи (M±m)

Групи порівняння	ПНП, фмоль/мл	Ренін, нг/мл/г	Ангіотензин II, пг/мл	Альдостерон, пг/мл
Контрольна група здорових осіб (n=25)	5,40±0,79	0,93±0,06	19,30±4,13	71,40±5,60
Хворі на ЦД з нормальним ПНП (n=10)	5,10±0,40	0,90±0,08	19,20±4,14	71,44±8,60
	P >0,1	>0,1	>0,1	>0,1
Хворі на ЦД із зниженим вмістом ПНП (n=11)	2,82±0,30	3,34±0,41	41,90±9,08	79,02±14,80
	P <0,05	<0,01	<0,05	>0,05
Хворі на ЦД із підвищеним вмістом ПНП (n=26)	77,77±2,60	2,27±0,24	38,41±6,90	96,56±5,04
	P <0,001	<0,01	<0,05	<0,05

Примітка: P - розбіжності дійсні порівняно з показниками групи здорових осіб.

2. У 55,3% хворих на цукровий діабет та супровідні есенціальну та атеросклеротичну артеріальну гіпертензію виявлено збільшення базальної концентрації ПНП у плазмі венозної крові. Підвищення артеріального тиску, наявність гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та гіперальдостеронемія можуть вважатися факторами, що стимулюють секрецію ПНП.

Література

1. Алексеев Л.П., Орехович В.П. Новое в проблеме сердечно-сосудистой регуляции: эндокринная функция сердца (обзор) // Вопр. мед. химии. 1987, N3, 2-15.
2. Arendt R.M., Gerbes A.L. Atrial natriuretic Factor. Die endokrine Funktion des Herzens // Dtsch. med. Wschr. 1986, 111, N48, 1849-1855.
3. Anderson J.V., Bloom S.R. Atrial natriuretic peptide: what is the excitement all about // J. Endocrinol. 1986, 110, N1, 7-11.
4. Fujita T., Itoh Y., Noda H. et al. Vasodilatory actions of alpha-human atrial natriuretic peptide and high calcium effects in normal man // J. Clin. Invest. 1987, 80, 832-840.
5. Horky K., Garcia R., Cantin M. et al. Предсердный натрийуретический фактор - его возможная роль в патогенезе артериальной гипертензии // Cor et vasa. 1987, N29/1, 49-55.
6. Nakamura T., Ichikawa S., Sacamaki T et al. Role of atrial natriuretic peptide in mineralocorticoid escape phenomenon in patients with primary aldosteronism // Proc. Soc. Exp. Med. Biol. 1987, 185, N4, 448-454.
7. Kojima A., Nishiuchi T., Yamasaki Y. et al. Secretion of atrial natriuretic peptide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and effect of autonomic neuropathy on it // Jap. Folia Endocrinol. 1989, 65, N5, 512-513.
8. Opacher G., Morgenti A., Lanett G. et al. Atrial natriuretic factor in hypertensive and normotensive insulin-dependent diabetics // J. Hypertens. 1989, suppl. 7, N6, 236-237.
9. Jungmann E., Walter-Schrader M.-C., Haak T. et al. Impaired renal responsiveness to human atrial natriuretic peptide (hANP) in normotensive patients with type I diabetes mellitus // Klin. Wschr. 1988, 66, N12, 527-532.
10. Beretta-Piccoli C., Wiedmann P. Body sodium and renin activity in diabetes mellitus // Diabete and Metab. 1989, 15, N5 bis, 296-300.

11. Benjamin N., Seidelin P., Webb D.J. Angiotensin II augments sympathetic vasoconstriction in forearm resistance vessels and veins in man // *J. Physiol.* 1988, N400, p.56.
12. Mann J., Rits E. Renin-Angiotensin System beim diabetischen Patienten // *Klin. Wschr.* 1988, 66, N18, 888-891.
13. Ruskoaho H., Leppaluoto J. Immunoreactive atrial natriuretic peptide in ventricles, atria, hypothalamus, and plasma of genetically hypertensive rats // *Circ. Res.* 1988, N2, 384-394.
14. Бильченко А.В., Васильев Ю.М. Предсердный натрийуретический фактор у больных гипертонической болезнью // *Кардиология.* 1991, 31, N3, 64-66.

Предсердный натрийуретический пептид и ренин-ангиотензин-альдостероновая система в патогенезе артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

С.Т. Зубкова, Е.В. Эпштейн, О.В. Булат

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

Представлены данные по изучению базальных уровней предсердного натрийуретического пептида, ангиотензина II, альдостерона и активности ренина плазмы у больных сахарным диабетом с эссенциальной и атеросклеротической артериальной гипертензией. Содержание гормонов определяли методом радиоиммуноанализа. Одновременно регистрировали показатели электрокардиограмм и центральной гемодинамики.

Установлено увеличение активности ренина плазмы и содержания ангиотензина II у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией и без таковой. Уровни альдостерона и предсердного натрийуретического пептида в плазме крови были увеличены у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Установлена взаимосвязь между уровнем предсердного натрийуретического пептида и величиной артериального давления, содержанием в плазме альдостерона и выраженностью миокардиальных изменений.

Atrial natriuretic peptide and renin-angiotensin-aldosterone system in pathogenesis of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus

S.T. Zubkova, O.V. Epstein, O.V. Bulat

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

In the present study the data on basal levels of atrial natriuretic peptide, renin, angiotensin II and aldosterone in diabetic patients with essential and atherosclerotic hypertension are reported. Hormone content was determined by radioimmunoassay. Simultaneously, the values of electrocardiogram and central hemodynamics were registered.

An increase in renin and angiotensin content in diabetic patients with hypertension and without it was found. In diabetic patients with hypertension aldosterone and atrial natriuretic peptide levels were increased. The connection between atrial natriuretic peptide level and arteriotony value, plasma aldosterone level, expression of myocardial changes was established.

ПАТОГЕНЕЗ ТА КЛІНІКА ГІПЕРТЕНЗИВНОГО КРИЗУ ПРИ ДЕЯКИХ ФОРМАХ ЕНДОКРИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

В.А. Олійник, Г.М. Терехова

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

Обстежено 57 хворих з артеріальною гіпертензією ендокринного генезу під час кризи та у міжкризовому періоді (у тому числі 9 хворих на первинний гіперальдостеронізм, 22 хворих на феохромоцитому, 26 хворих на нейроендокринно-обмінну форму гіпоталамічного синдрому). У хворих усіх груп під час кризи виявлено підвищення концентрації альдостерону у плазмі крові, натрію у еритроцитах, зниження рівня вазопресину, збільшення екскреції адреналіну та норадреналіну. Ці дані свідчать про участь гормональних та електролітних факторів у патогенезі гіпертензивного кризу при артеріальній гіпертензії ендокринного генезу, незалежно від етіології захворювання.

Ключові слова: ендокринні артеріальні гіпертензії, гіпертензивний криз, первинний гіперальдостеронізм, феохромоцитома, нейроендокринно-обмінна форма гіпоталамічного синдрому

Артеріальна гіпертензія (АГ) - одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань, яке часто супроводжується кризами і нерідко ускладнюється стенокардією, інфарктом міокарда чи інсультом [1-4]. Існує великий ризик судинних ускладнень при ендокринній АГ, яка відзначається тяжким лабільним перебігом [4]. Патогенез гіпертензивного кризу вивчений недостатньо, зокрема, механізми гемодинамічних порушень, участь у них гормональних пресорних та депресорних, електролітних факторів [5,6].

Мета дослідження - вивчення взаємозв'язку гормональних пресорних, депресорних, електролітних параметрів у хворих деякими формами ендокринної АГ залежно від характеру перебігу гіпертензивного синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Ми спостерігали за 57 хворими з кризовим та змішаним перебігом АГ ендокринного генезу. Серед них були 10 чоловіків та 47 жінок. Більшість хворих мала середній вік 20-40 років. Кризовий перебіг гіпертензивного синдрому спостерігався у 2 з 9 хворих на первинний гіперальдостеронізм (ПГА), у 20 з 22 хворих на феохромоцитому та у 12 з 26 хворих на нейроендокринно-обмінну форму гіпоталамічного синдрому (НЕОГС), а у 14 - змішаний перебіг. У 8 хворих на ПГА під час операції видалено доброякісну, у 1 хворого з кризовим перебігом АГ - злоякісну альдостерому. У 21 хворого з феохромоцитомою пухлина була доброякісна, у 1 хворого - феохромобластома. Контрольну групу склали 25 практично здорових людей.

Усім хворим проводилося клінічно-лабораторне обстеження. Біохімічні дослідження здійснювали загальноприйнятими методами, визначали радіоімунологічними методами концентрації альдостерону (КАП), вазопресину, передсерцевого натрійуретичного пептиду (ПНП) у плазмі крові та активність реніну плазми (АРП) у базальних умовах і під час гіпертензивного кризу. Екскрецію з сечею адреналіну та норадреналіну вивчали флуориметричним методом. Вміст електролітів у плазмі крові та екскрецію їх з сечею досліджували методом полум'яної фотометрії.

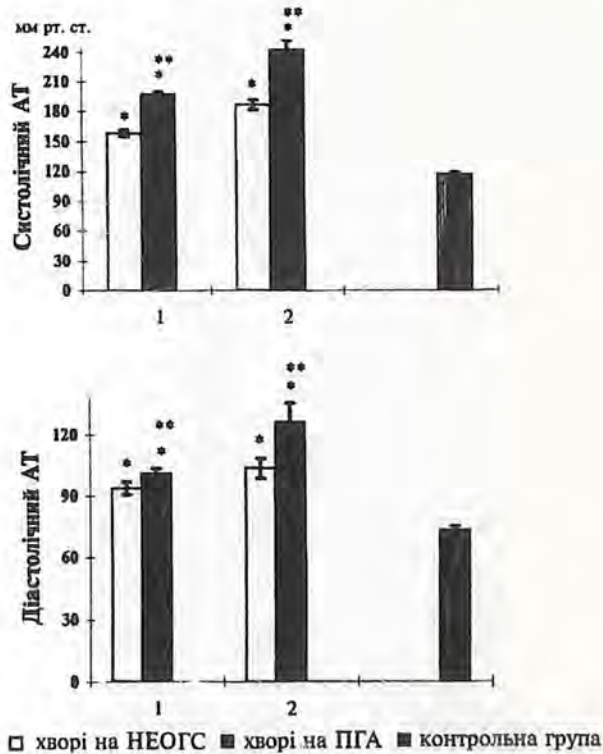
Показники центральної гемодинаміки вивчали за допомогою тетраполярної реографії.

Статистичну обробку результатів проводили за методом варіаційної статистики. Дослідження проводили після отримання згоди обстежуваних.

Результати дослідження та їх обговорення

Первинний гіперальдостеронізм розпізнавався занадто пізно. Так, 5 із 9 хворих перебували на диспансерному спостереженні з приводу гіпертонічної хвороби від 3 до 10 років. У 3 хворих працездатного віку на фоні неефективної гіпотензивної терапії помічено порушення мозкового кровообігу з геміпарезами. У 1 хворій був інфаркт міокарда.

У хворих з кризовим перебігом АГ артеріальний тиск (АТ) у міжкризовому періоді мав межові значення (малюнок). Під час кризи у хворих з'являлися значна загальна слабкість, головний біль, запаморочення, м'язова слабкість, парестезії, корчі, судоми, поліурія, полідипсія, іноді блювання. Тривалість кризи у хворих становила від 30 хв до 2 год. Гіпертензивний криз провокувався фізичними або емоційними перевантаженнями. Найбільш характерними ознаками, виявленими під час електрокардіографічного обстеження хворих з ПГА, були дистрофічні зміни і метаболічні порушення у міокарді шлуночків серця, які проявлялися порушенням графіки зубця Т, сегмента ST у лівих грудних відведеннях, а також електрокардіографічними ознаками гіпокаліємії (зниження сегмента ST за межі ізоелектричної лінії, негативний чи двофазний зубець Т та поява зубця "U" у стандартних відведеннях).



Показники артеріального тиску у хворих з ПГА і НЕОГС із змішаним типом перебігу АГ: 1 - у міжкризовому періоді; 2 - під час кризи. * - Вірогідність відмінностей показників порівняно з показниками контрольної групи ($P < 0.05$); ** - Вірогідність відмінностей показників під час кризи та у міжкризовому періоді ($P < 0.05$).

Результати дослідження електролітних і гормональних показників під час кризи і у міжкризовому періоді у хворих на ПГА наведено у табл. 1. Під час кризи помітно знижується рівень калію у еритроцитах та збільшується вміст натрію у плазмі і еритроцитах. Екскреція адреналіну і норадреналіну з сечею зростає. Значно зростає КАП, а вміст вазопресину у крові і АРП не змінюються. Рівень ПНП у крові зростає.

Феохромоцитому у хворих також діагностувалися пізно, незважаючи на характерні клінічні ознаки гіпертонічного кризи, притаманних цьому захворюванню. Тривалість хвороби становила від 6 міс до 2 років у 11 пацієнтів, у 9 хворих - 2-3 роки, а 2 пацієнти протягом 6 років були під спостереженням кардіолога та невропатолога з приводу вегетативно-судинної дистонії з симпатоадреналовим кризом, гіпертонічної хвороби з вегетативним кризом. У 4 хворих в анамнезі був інфаркт міокарда, у 1 - міокардит.

Таблиця 1

Вміст електролітів, гормонів у крові та сечі і АРП у хворих на первинний гіперальдостеронізм із змішаним перебігом синдрому АГ (М ± m)

Показники	Під час кризи	У міжкризовому періоді	P
	n=7	n=7	
Калій плазми, ммоль/л	3,14 ± 0,14	3,60 ± 0,21	> 0,1
Натрій плазми, ммоль/л	138,87 ± 0,74	132,76 ± 0,47	< 0,001
Калій еритроцитів, ммоль/л	60,43 ± 0,87	66,46 ± 0,66	< 0,001
Натрій еритроцитів, ммоль/л	25,67 ± 0,27	22,03 ± 0,67	< 0,001
Калій сечі, ммоль/добу	101,0 ± 2,84	77,70 ± 14,23	> 0,1
Натрій сечі, ммоль/добу	105,16 ± 8,72	130,14 ± 7,51	< 0,05
Вазопресин, пг/л	2,88 ± 0,06	3,11 ± 0,04	< 0,05
АРП, нг/мл/год	0,14 ± 0,05	0,29 ± 0,08	> 0,1
КАП, пг/мл	707,14 ± 55,90	490,0 ± 79,66	< 0,05
ПНП, фмоль/мл	31,89 ± 3,66	20,73 ± 3,38	< 0,05
Адреналін сечі, нмоль/добу	88,44 ± 3,98	27,11 ± 4,40	< 0,001
Норадреналін сечі, нмоль/добу	96,31 ± 5,23	80,67 ± 4,24	< 0,05

Примітка: P - вірогідність відмінності показників під час кризи та у міжкризовому періоді

У більшості хворих спостерігалась пароксизмальна форма захворювання з чітко вираженими підвищеннями АТ, з максимальними показниками для систолічного (240 - 300 мм рт.ст. або 31,99-39,99 кПа) та для діастолічного - (140 - 160 мм рт.ст. або 18,66-21,33 кПа) АТ. Гіпертензивний криз у хворих з феохромоцитомою звичайно починався раптово: хворі скаржилися на різкий головний біль, біль у ділянці серця, тахікардію, нудоту, розширення зіниць, блідість обличчя, спітнілість тіла, озноб. При гіпертонічній хворобі хворі виходять із стану кризи поступово, тоді як у хворих з феохромоцитомою АТ знижується порівняно швидко - завдяки швидкій елімінації циркулюючих катехоламінів.

Під час кризи у хворих АТ перевищував показники контрольної групи у 1,5 рази. У міжкризовому періоді параметри АТ незначно відрізнялися від показників контрольної групи. Серед клінічних проявів захворювання у більшості хворих виявляли зниження маси тіла, зміни у серцево-судинній

системі. Так, у 16 з 22 обстежених зафіксовано тахікардію, у 3 - екстрасистолію, у 2 - міграцію водія ритму, у 1 хворі - мерехтливу аритмію. У всіх хворих спостерігались ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця, що підтверджувалося також електрокардіографічними змінами.

У хворих з пароксизмальною формою феохромоцитоми під час кризи, крім значного збільшення екскреції з сечею адреналіну та норадреналіну, відбувається збільшення КАП і АРП, зростає вміст натрію у еритроцитах, тоді як рівень калію у еритроцитах знижується. Концентрація вазопресину у плазмі крові знижується, що, можливо, має компенсаторний характер і пояснює виникнення поліурії, яка часто спостерігається у хворих з феохромоцитомою під час гіпертензивного кризи та після нього. Рівень ПНП у крові знижується (табл.2).

Таблиця 2

Вміст електролітів, гормонів у крові та сечі і АРП у хворих з пароксизмальною формою феохромоцитоми (M ± m)

Показники	Під час кризи	У міжкризовому періоді	P
	n=16	n=16	
Калій плазми, ммоль/л	4,87 ± 0,11	4,59 ± 0,11	> 0,1
Натрій плазми, ммоль/л	128,86 ± 1,03	131,0 ± 1,01	> 0,1
Калій еритроцитів, ммоль/л	74,61 ± 1,39	87,79 ± 1,93	< 0,001
Натрій еритроцитів, ммоль/л	23,31 ± 0,41	21,46 ± 0,20	< 0,001
Калій сечі, ммоль/добу	56,25 ± 1,11	50,16 ± 2,15	< 0,05
Натрій сечі, ммоль/добу	119,4 ± 1,12	110,79 ± 3,71	< 0,05
Вазопресин, пг/л	2,64 ± 0,28	4,20 ± 0,19	< 0,001
Адреналін, нмоль/добу	1470,3 ± 80,08	542,76 ± 78,61	< 0,001
АРП, нг/мл/год	2,53 ± 0,11	1,74 ± 0,10	< 0,05
КАП, пг/мл	369,49 ± 21,25	231,81 ± 10,12	< 0,001
ПНП, фмоль/мл	1,68 ± 0,21	3,37 ± 0,19	< 0,001
Адреналін сечі, нмоль/добу	1470,3 ± 80,08	542,76 ± 78,61	< 0,001
Норадреналін сечі, нмоль/добу	1376,36 ± 83,82	594,91 ± 77,61	< 0,001

Примітка: P - вірогідність відмінності показників під час кризи та у міжкризовому періоді.

Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених нейроендокринно-обмінній формі гіпоталамічного синдрому, діагностика цього захворювання досить складна. Так, із 26 обстежених нами хворих з правильним діагнозом було направлено лише 10. Усі хворі протягом 1-3 років лікувалися з приводу гіпертонічної хвороби із супутнім ожирінням, ожирінням аліментарно-конституційного генезу. У разі кризового перебігу синдрому АГ у міжкризовому періоді АТ незначно відрізнявся від такої контрольної групи. У разі змішаного перебігу гіпертензивного синдрому на фоні стабільно високих цифр АТ відзначалися кризові підйоми АТ, значення яких вірогідно перевищували ці показники у міжкризовому періоді (див. мал.).

Вивчено зміни гормональних, електролітних показників і АРП у хворих з НЕОГС під час кризи і у міжкризовому періоді (табл. 3). Під час кризи спостерігається зниження рівня калію у плазмі та еритроцитах, екскреція калію з сечею підвищується. Виявлено збільшення концентрації натрію у

плазмі і зниження екскреції його з сечею. Концентрація альдостерону у плазмі збільшується. Показник АРП знижується, а рівень екскреції адреналіну і норадреналіну збільшується. Концентрація вазопресину у плазмі крові знижується, а рівень ПНП збільшується.

Таблиця 3

Показники електролітного балансу, вміст гормонів у крові та екскреція їх з сечею, АРП у хворих з нейроендокринно-обмінною формою гіпоталамічного синдрому з різними варіантами перебігу синдрому АГ (M ± m)

Показники	Кризовий перебіг		Змішаний перебіг	
	Під час кризи (n=12)	У міжкризовому періоді (n=12)	Під час кризи (n=14)	У міжкризовому періоді (n=14)
Калій плазми, ммоль/л	3,86 ± 0,02	4,02 ± 0,01	3,88 ± 0,06	4,17 ± 0,05
P	< 0,001		< 0,001	
Натрій плазми, ммоль/л	142,22 ± 0,76	139,88 ± 0,7	142,14 ± 0,1	140,49 ± 0,4
P	< 0,05		< 0,001	
Калій еритроцитів, ммоль/л	56,19 ± 0,81	62,01 ± 0,45	58,53 ± 0,25	61,2 ± 0,3
P	< 0,001		< 0,001	
Натрій еритроцитів, ммоль/л	25,02 ± 0,36	23,04 ± 0,35	25,74 ± 0,32	23,96 ± 0,31
P	< 0,001		< 0,001	
Калій сечі, ммоль/добу	48,13 ± 1,85	41,32 ± 2,05	49,4 ± 2,01	42,15 ± 1,22
P	< 0,05		< 0,001	
Натрій сечі, ммоль/добу	91,04 ± 4,18	112,13 ± 5,01	86,22 ± 4,92	105,79 ± 3,23
P	< 0,001		< 0,001	
Вазопресин, пг/л	4,94 ± 0,36	6,38 ± 0,28	5,20 ± 0,26	6,97 ± 0,34
P	< 0,001		< 0,001	
АРП нг/мл/год	0,41 ± 0,12	0,93 ± 0,19	0,47 ± 0,07	0,73 ± 0,08
P	< 0,05		< 0,05	
КАП, пг/мл	311,72 ± 17,63	242,04 ± 9,17	385,45 ± 16,76	267,59 ± 17,7
P	< 0,001		< 0,001	
ПНП, фмоль/мл	14,38 ± 1,34	8,37 ± 0,51	11,12 ± 0,65	8,09 ± 0,39
P	< 0,001		< 0,001	
Адреналін сечі, нмоль/добу	72,65 ± 8,48	32,02 ± 3,20	77,56 ± 5,04	29,18 ± 6,72
P	< 0,001		< 0,001	
Норадреналін сечі, нмоль/добу	198,12 ± 6,28	124,36 ± 5,44	195,56 ± 6,53	128,74 ± 4,72
P	< 0,001		< 0,001	

Примітка: P - вірогідність відмінності показників під час кризи та у міжкризовому періоді.

Проведений аналіз основних клінічних проявів ендокринної АГ засвідчив, що у всіх групах хворих спостерігалася виражена АГ кризового та змішаного характеру. Гіпертензивний криз при ПГА та НЕОГС має дуже подібну клінічну картину з кризом при есенціальній гіпертонічній хворобі, нефрогенній і судинній гіпертензії, ішемічній хворобі серця і їх важко розрізнити. Крім того, у деяких хворих з НЕОГС та ПГА спостерігалися гіпертензивні кризи, які мали таку саму симптоматику як при феохромоцитомі.

Таким чином, клінічна картина та патогенез гіпертензивного кризу при АГ різної етіології мають багато спільного, особливо стосовно перебігу захворювання. Показники рівнів гормонів, електролітів у крові, сечі хворих під час кризів і у міжкризовому періоді не завжди дають можливість провести диференціальну діагностику. Розмежувати різні форми АГ у таких хворих дозволяє лише застосування навантажувальних тестів.

Висновки

1. Ендокринна АГ дуже часто ускладнюється тяжким гіпертензивним кризом.

2. У хворих з первинним гіперальдостеронізмом, феохромоцитомою і нейроендокринно-обмінною формою гіпоталамічного синдрому під час гіпертензивного кризу виявлено підвищення концентрації альдостерону у плазмі, натрію у плазмі та еритроцитах, зниження вмісту вазопресину, збільшення екскреції адреналіну та норадреналіну. Ці дані свідчать про важливу роль гормональних та електролітних факторів у патогенезі гіпертензивного кризу при АГ ендокринного генезу, незалежно від етіології захворювання.

Література

1. Видимски И., Вашек В., Андел М. и др. Превентивная кардиология. К.: Здоров'я, 1986. 392 с.
2. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 1989. 263 с.
3. Шхвацабая И.К., Першакова А.П., Устинов С.Е. и др. Содержание АКТГ и секреция альдостерона при гипертонической болезни и гиперальдостеронизме //Кардиология. 1985, №1, 6-22.
4. Birkenhayer W.H., Reid J.B. Handbook of Hypertension. Vol. 2. Ed. P.A. Van Zvielen. Amsterdam, 1984. 371 p.
5. Заноздра Н.С., Кришук А.А. Гипертонические кризы. К.: Здоров'я, 1987. 166 с.
6. Эрина Е.В. Основные принципы и тактика лечения гипертонической болезни //Вестн. АН СССР. 1981, №9, 50-59.

Патогенез и клиника гипертензивных кризов при некоторых формах эндокринных артериальных гипертензий

В.А. Олейник, Г.Н. Терехова

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

Обследовано 57 больных с артериальной гипертензией эндокринного генеза во время гипертензивного криза и в межкризовом периоде (в том числе 9 больных первичным гиперальдостеронизмом, 22 больных феохромоцитомой, 26 больных нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома). У больных всех групп во время криза отмечены повышение концентрации альдостерона в плазме крови, натрия в плазме и эритроцитах, снижение уровня вазопрессина, увеличение экскреции адреналина и норадреналина. Эти данные свидетельствуют об участии гормональных и электролитных факторов в патогенезе гипертензивного криза при артериальной гипертензии эндокринного генеза, независимо от этиологии заболевания.

Pathogenesis and clinics of hypertensive crises in certain forms of endocrine arterial hypertension

V.A. Oleinik, G.N. Terekhova

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

57 patients with arterial hypertension of endocrine genesis, including 9 patients with primary hyperaldosteronism, 22 patients with pheochromocytoma, 26 patients with neuroendocrine-metabolic form of hypothalamic syndrome, have been examined during hypertensive crisis and at periods between crises. An increase in aldosterone concentration in blood plasma, sodium concentration in plasma and erythrocytes, a decrease in vasopressin level, an increase in adrenaline and noradrenaline excretion were noted in patients of all groups during crisis. These data point out the participation of hormonal and electrolytic factors in the pathogenesis of hypertensive crises in arterial hypertension of endocrine genesis, irrespective of the disease etiology.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ И ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ ФАКТОРОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННО-ОБМЕННОЙ ФОРМОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В.В.Марков, В.Н.Славнов, Н.А.Ковпан, В.М.Рудиченко, Г.Н.Терехова

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

Изучали периферическое кровообращение и регулирующие гормональные (ренин-ангиотензин-альдостероновая система), электролитные (содержание натрия и калия в плазме крови) факторы у 102 больных нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома. Проводили общепринятую терапию, а также патогенетическое лечение антисеротониновыми и дофаминэргическими препаратами.

Исследования позволили установить, что у больных повышено содержание вазопрессина, альдостерона и натрия в плазме крови, снижена реактивность артериальных сосудов предплечья и нарушено венозное кровообращение. Под влиянием общепринятого лечения не происходило нормализации содержания в плазме крови электролитов и гормональных веществ, еще в большей степени уменьшилась реактивность артериальных сосудов. Лечение больных перитолом сопровождалось снижением концентрации вазопрессина и нормализацией содержания альдостерона и натрия в плазме крови, а также улучшением миогенных механизмов регуляции тонуса сосудов и нормализацией венозного кровообращения. После курса лечения парлоделом концентрация вазопрессина, альдостерона и натрия в плазме крови нормализовалась, тогда как эффект со стороны регионарных сосудов отсутствовал.

Ключевые слова: нейроэндокринно-обменная форма гипоталамического синдрома, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин, электролиты, периферическое кровообращение, антисеротониновые и дофаминэргические препараты.

Нейроэндокринно-обменная форма гипоталамического синдрома (НЭОГС) - распространенный симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами [1]. Заболевание нередко осложняется гипертензивным синдромом с лабильным течением. Единичные работы, посвященные изучению состояния гормональных прессорных систем, регулирующих водно-электролитный гомеостаз у больных НЭОГС, свидетельствуют о значительных нарушениях секреции вазопрессина и альдостерона, а также сложных нейроэндокринных взаимоотношениях [2-4]. Кроме того, имеющиеся у больных дисфункции [5] могут в определенной степени способствовать нарушению регуляции сосудистого тонуса вегетативной нервной системой. При этом и гормональная регуляция тонуса сосудов может приобретать специфические особенности, например, под влиянием вазопрессина [6-8]. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлено значительное нарушение периферического кровообращения при гипертонической болезни, а также прослежена роль этих изменений в формировании и стабилизации артериальной гипертензии [9,10]. У

больных с НЭОГС функциональное состояние регионарного кровообращения остается малоизученным [11-13].

Цель настоящего исследования - изучение периферического кровообращения, регулирующих гормональных (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин), электролитных (уровни натрия и калия в плазме крови) факторов у больных НЭОГС, которым проводили общепринятую терапию и патогенетическое лечение антисеротониновыми и дофаминэргическими препаратами.

Материалы и методы

Обследованы 102 больных НЭОГС в возрасте от 18 до 48 лет с длительностью заболевания от 10 мес до 14 лет. У всех больных установлено повышение АД, которое у большинства из них носит эпизодический, пароксизмально-кризовый характер. Обследованные разделены на 4 группы: I - больные (41 человек) с выраженной клинической симптоматикой до начала лечения; II - больные (30 человек), получавшие в условиях стационара курс общепринятого симптоматического лечения - редуцированная диета с ограничением ее энергетической ценности до 2931-3349 кдж, противовоспалительная и рассасывающая терапия (подкожные инъекции хлорида кальция, внутримышечное введение бийохинола, магния сульфата, прием внутрь аминолон, диазолина); III - больные (19 человек), принимавшие амбулаторно ципрогептадин - перитол фирмы "Egis" (Венгрия) внутрь по 4 мг 3 раза в сут в течение 3 мес при условии строгого соблюдения диеты; IV - больные (12 человек), которые получали внутрь в амбулаторных условиях парлодел фирмы "Sandoz" (Швейцария) (по 2,5 мг 2 раза в сут в течение 3 мес. В целях повышения эффективности метода лечения у больных НЭОГС по динамике некоторых гормональных показателей [3] определяли чувствительность организма к препаратам: однократно вводили внутрь парлодел (2,5 мг) и перитол (8 мг).

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 35 лет.

Активность ренина плазмы (АРП) и концентрацию альдостерона плазмы (КАП) исследовали радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы "International Cis" (Франция), а концентрацию ангиотензина II (АII) и вазопрессина (ВП) - наборов фирмы "Buhlmann" (Швейцария).

Содержание калия и натрия в плазме крови исследовали методом пламенной фотометрии.

Объемную скорость артериального кровотока и венозное кровообращение в области верхней трети предплечья определяли методом окклюзионной венозной плетизмографии с помощью электромиоплетизмоанализатора (МПА2-01). Исследовали объемную скорость артериального кровотока в состоянии покоя (ОСАК), показатель реактивности сосудов (ПРС), отношение ОСАК после ишемии в течение 30 с и 3 мин к ОСАК в состоянии покоя, максимальный объем вен (МОВ), скорость опорожнения вен (СОВ), венозный тонус (ВТ).

Результаты и их обсуждение

ОСАК в состоянии покоя в области предплечья у нелеченных больных НЭОГС увеличена (табл. 1). Показатель реактивности сосудов после ишемии в течение как 30 с, так и 3 мин был уменьшен. Известно, что при коротком периоде окклюзии (до 30 с) в расширении сосудов участвуют преимущественно миогенные механизмы регуляции тонуса сосудов. Если окклюзия длится более 30 с (3 мин), то реактивная гиперемия вызвана метаболическими механизмами регуляции [14]. Существенно влияет на степень увеличения ОСАК после ишемии состояние венозных сосудов [15].

У больных НЭОГС выявлено существенное нарушение венозного кровообращения, выражающееся увеличением ВТ ($30,1 \pm 1,92$ отн.ед., в норме $21,6 \pm 3,75$ отн.ед.; $P < 0,05$) и снижением МОВ и СОВ. Ввиду того, что у больных не было клинических признаков тромбоза, мы предполагаем, что изменение венозного кровообращения носит функциональный

Таблица 1

Показатели окклюзионной венозной плетизмографии у больных НЭОГС до и после лечения

Группа обследованных	Статистические показатели	ОСАК, мл/100мл тк. мин	ПРС после 30 с ишемии, отн.ед.	ПРС после 3 мин ишемии, отн.ед.	МОВ,	СОВ,
					мл/100 мл	тк. мин
Контрольная (n=10)	M ± m	2,52 ± 0,33	2,25 ± 0,15	9,74 ± 1,01	1,9 ± 0,21	44,3 ± 4,81
Больные НЭОГС нелеченные (n=38)	M ± m	5,71 ± 0,55	1,63 ± 0,20	5,41 ± 0,56	1,3 ± 0,08	25,4 ± 1,5
	P	< 0,001	< 0,05	< 0,002	< 0,01	< 0,001
До лечения традиционными методами (n=17)	M ± m	5,96 ± 0,84	1,68 ± 0,19	5 63 ± 0,42	1,4 ± 0,11	29,8 ± 1,6
После лечения	M ± m	5,41 ± 0,82	1,03 ± 0,14	3,13 ± 0,38	1,5 ± 0,10	29,4 ± 3,4
	P ₁	> 0,5	< 0,05	< 0,001	>0,5	> 0,5
До лечения перитолом (n=14)	M ± m	5,72 ± 1,60	1,66 ± 0,47	5,22 ± 1,05	1,3 ± 0,15	20,1 ± 1,8
После лечения	M ± m	4,93 ± 1,04	2,04 ± 0,18	5,70 ± 1,17	2,0 ± 0,15	35,3 ± 3,9
	P ₁	>0,5	>0,5	>0,5	<0,001	<0,05
До лечения парлоделом (n=7)	M ± m	5,29 ± 1,75	1,57 ± 0,28	4,82 ± 1,07	1,1 ± 0,17	21,5 ± 4,6
После лечения	M ± m	4,80 ± 0,98	1,89 ± 0,21	5,89 ± 1,50	1,7 ± 0,16	29,9 ± 3,9
	P ₁	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,05	> 0,5

Примечание: P - достоверность различий с контрольной группой; P₁ - достоверность различий до и после лечения.

характер и вызвано нарушением нервных и метаболических механизмов регуляции тонуса венозных сосудов.

Проведенные исследования показали достоверное увеличение у больных НЭОГС концентрации альдостерона (табл. 2) и вазопрессина, которые являются ключевыми гормонами в механизме регуляции водно-электролитного обмена [16]. При этом отмечено достоверное увеличение содержания натрия в плазме крови. Необходимо отметить, что содержание ангиотензина II и активность ренина плазмы крови сохранялись в пределах нормы. Этот факт дает основание предположить, что у больных с НЭОГС нарушено регуляторное воздействие системы ренин - ангиотензин (РАС) на секрецию альдостерона, гиперсекреция которого, по-видимому, обусловлена нарушением дофамин- и серотонинергических механизмов. Не исключено участие в этом процессе также и вазопрессина [2].

Возможно, что изменение объемной скорости артериального кровотока, реактивности сосудов и венозного кровообращения обусловлено не столько абсолютным уровнем гормонов РАС, сколько нарушением взаимоотношений между ними. Выявленная у этих больных отрицательная корреляционная связь между активностью ренина плазмы крови и показателем СОВ ($r = -0,55$, $P < 0,05$) подтверждает, что РАС играет определенную роль в изменении тонуса и эластических свойств венозной стенки, в результате чего затрудняется венозный отток. Даже нормальные величины АРП могут предопределять течение этого процесса. Тот факт,

Таблица 2

Содержание гормонов и электролитов в плазме крови у больных НЭОГС до и после лечения

Группа	Статистические показатели	АРП, нг/мл/час	Ангиотензин II, пмоль/л	Альдостерон, пмоль/л	Вазопрессин, пмоль/л	Натрий, ммоль/л	Калий, ммоль/л
Контрольная (n=26)	M ± m	0,69±0,14	40,3±11,6	361,1±68,4	2,5±0,2	127,6±1,8	4,81±0,20
Больные НЭОГС нелеченные (n=41)	M ± m	0,65±0,10	46,7±3,3	667,0±31,9	7,5±0,3	132,7±0,6	4,40±0,03
До лечения традиционными методами (n=30)	P	> 0,5	> 0,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,5
После лечения	M ± m	0,66±0,08	41,3±3,7	666,9±31,9	7,5±0,7	133,8±0,6	4,81±0,20
До лечения перитолом (n=19)	P ₁	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5
После лечения	M ± m	0,82±0,11	40,0±4,6	611,7±66,8	8,5±1,6	132,5±0,6	4,50±0,10
До лечения парлоделом (n=12)	P ₁	> 0,5	> 0,2	< 0,05	< 0,001	< 0,05	> 0,1
После лечения	M ± m	0,61±0,15	46,2±3,5	623,8±38,0	7,3±0,7	132,9±0,3	4,46±0,30
До лечения	P ₁	> 0,5	> 0,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,1
После лечения	M ± m	0,54±0,09	34,5±11,3	291,2±64,2	2,9±0,6	129,3±1,5	4,70±0,20
	P ₁	> 0,5	> 0,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,1

Примечание: P - достоверность различий с контрольной группой; P₁ - достоверность различий до и после лечения.

что в изменении показателя СОВ большую роль играет функциональное состояние сосудистой стенки, подтверждает обратная корреляционная связь СОВ с содержанием натрия в плазме крови ($r = -0,37$, $P < 0,01$) и показателем отношения уровня натрия к уровню калия в плазме крови ($r = -0,33$, $P < 0,02$). Известно, что изменение электролитного баланса в крови приводит к нарушению возбудимости сосудистой стенки и ее метаболизма.

Непосредственно после лечения общепринятыми методами достоверного снижения АД в группе не отмечено. Наблюдаемое некоторое снижение АД у части больных (18 человек) было нестабильным и после выписки больного из стационара зачастую сопровождалось возвратом его значений к первоначальным цифрам с кризовыми подъемами. ОСАК непосредственно после лечения была высокой, а показатели реактивности сосудов уменьшались, что указывает на более выраженное снижение реактивности периферических сосудов. Динамика со стороны показателей венозного кровообращения практически отсутствовала. При этом не отмечено также динамики показателей как гормонального, так и электролитного обменов. Более выраженное нарушение реактивности артериальных сосудов после лечения обусловлено, по-видимому, снижением порога чувствительности к метаболитам в результате изменений в сосудистой стенке. Известно, что под влиянием голода появляется ряд метаболических изменений, целью которых является приспособление обмена энергии к острому энергетическому дефициту [17].

После курса лечения перитолом уровень систолического АД у больных уменьшился до $20,2 \pm 0,55$ кПа ($P < 0,05$ по сравнению со значениями до

лечения), а диастолического существенно не изменился ($11,8 \pm 1,00$ кПа; $P > 0,5$). После приема перитола в течение 3 мес не отмечено кризовых и кризоподобных подъемов АД, особенно их вегетативных компонентов, исчезла головная боль. Несмотря на то, что ОСАК была повышена, а реактивность сосудов после 3 мин ишемии уменьшена, что указывает на нарушение метаболических механизмов регуляции тонуса артериальных сосудов, нормализовались показатели венозного кровообращения и реактивности сосудов после 30 с ишемии. Последнее может свидетельствовать об улучшении миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Положительный эффект от лечения со стороны периферических сосудов и особенно венозного кровообращения объясняется тем, что перитол является препаратом с антисеротониновым эффектом, обладающим также антигистаминовым и антихолинергическим свойствами. Серотонин, подобно гистамину, обладает не только вазоактивным действием, но и в больших дозах способствует повреждению эндотелия, вызывая его набухание и изменение проницаемости [18]. В этом отношении наиболее уязвимы мышечные венулы, где возникают благоприятные условия для образования лейкоцитарных тромбов. В результате лечения перитолом отмечены нормализация содержания в крови альдостерона, достоверное снижение концентрации вазопрессина и нормализация уровня натрия в плазме крови. Приведенные данные еще раз дают основание считать, что альдостерон и вазопрессин играют важную роль в изменении периферического кровообращения у больных НЭОГС.

После лечения парлоделом средние показатели систолического АД не изменились ($20,6 \pm 0,51$ кПа; $P > 0,1$), а диастолического АД уменьшились ($10,3 \pm 0,31$ кПа; $P < 0,05$). Под влиянием препарата нормализовалось содержание в плазме крови альдостерона, вазопрессина и натрия, тогда как измененными сохранились метаболические механизмы регуляции тонуса сосудов (показатель реактивности сосудов после 3 мин ишемии был уменьшен, сохранилась сниженная скорость опорожнения вен). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что, оказывая существенное влияние на механизмы нервной регуляции (в частности, дофаминергические) препарат в меньшей степени влиял на метаболизм в сосудистой стенке.

Выводы

1. У больных НЭОГС содержание вазопрессина, альдостерона и натрия в плазме крови повышено. Изменение кровообращения в области предплечья характеризовалось снижением реактивности артериальных сосудов, нарушением венозного кровообращения.

2. Гормональные и электролитные факторы принимают участие в нарушении регуляции периферического кровообращения у больных НЭОГС.

3. Под влиянием общепринятого лечения у больных НЭОГС не нормализуются уровни электролитов в плазме крови и гормональные показатели, еще в большей степени уменьшается реактивность артериальных сосудов.

4. Лечение больных перитолом сопровождается снижением концентрации вазопрессина и нормализацией содержания альдостерона и натрия в плазме крови, а также улучшением миогенных механизмов регуляции то-

нуса артериальных сосудов и нормализацией показателей венозного кровообращения.

5. После курса лечения парлоделом концентрации вазопрессина, альдостерона и натрия в плазме крови нормализуются. Не выявлено влияния на регионарные сосуды.

Литература

1. Лукьянчиков В.С., Балаболкин М.И. Эндокринологические аспекты некоторых гипоталамических синдромов // Тер.арх. 1985, N 2, 102-108.
2. Славнов В.Н., Марков В.В., Олейник В.А. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при гипертензии гипоталамического генеза //Клин.мед. 1989, N 10, 60-63.
3. Славнов В.Н., Рудиченко В.М., Олейник В.А. Влияние патогенетического лечения на секрецию вазопрессина у больных с гипоталамическим синдромом // Клин.мед. 1991, N 4, 83-85.
4. Рудиченко В.М. Влияние лечения на состояние некоторых гормональных прессорных систем у больных нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома: Автореф. дис. канд. мед. наук, К., 1991. 24 с.
5. Славнов В.Н., Лучицкий Е.В., Марков В.В. и др. Реактивность вегетативной нервной системы больных с гипоталамическим синдромом // Врач.дело. 1990, N 7, 74-78.
6. Славнов В.Н., Марков В.В., Рудиченко В.М. Вазопрессин и артериальное давление // Кардиология. 1990, N 7, 96-100.
7. Bisset G.W., Chowdrey H.S. Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes // Quarterly J. of Exper.physiol. 1988, 73, 811-872.
8. Robertson G.L. The regulation of vasopressin function in health and disease // Rec.Prog.Horm.Res. 1977, 33, 333-374.
9. Пителис В.Г., Козлов А.В., Вакулина Т.П. и др. Механизмы повышения сопротивления кровотоку у крыс со спонтанной гипертензией // Кардиология. 1983, N 5, 66-72.
10. Romanovska L., Jandova R., Widimsky J. Сосудистое сопротивление в икре у лиц среднего возраста с длительной умеренной гипертензией // Cor vasa. 1983, 25, N 3, 176-183.
11. Ковпан Н.А. Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы при гипоталамических нарушениях // Тез.докл.4 Всесоюзн. съезда патофиз. Кишинев, 1989, с.206.
12. Литвиненко А.Ф., Ковпан Н.А., Терехова Г.Н. Некоторые механизмы развития артериальной гипертензии при гипоталамических нарушениях // Тез.докл. 3 Всесоюз. съезда эндокринол. Ташкент: Медицина УзССР, 1989, с.498.
13. Поповиченко Н.В., Вашенко Е.А., Чеботарева Л.Л. Уровень экскреции вазопрессина и показатели гемодинамики у больных с гипоталамическим синдромом // Врач.дело. 1982, N 6, 96-98.
14. Джонсон П. Периферическое кровообращение. М.: Медицина, 1988. 287 с.
15. Шустова Н.Я., Дик И.Г., Недошивин В.П., Левтов В.А. Кровенаполнение скелетных мышц при реактивной гиперемии // Физиол.ж. СССР им.И.М.Сеченова. 1989, 75, N 4, 493-507.
16. Тронько Н.Д., Славнов В.Н., Марков В.В. и др. Некоторые особенности регуляции секреции альдостерона // Врач.дело. 1991, N 2, 11-16.
17. Татонь Ян. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение. Варшава: Польское мед.изд., 1981. 362 с.
18. Чернух Л.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984. 428 с.

Взаємовідношення гормональних та електролітних факторів з периферичним кровообігом у хворих на нейроендокринно-обмінну форму гіпоталамічного синдрому

В.В.Марков, В.М.Славнов, Н.О.Ковпан, В.М.Рудиченко, Г.М.Терехова

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

Вивчали периферичний кровообіг та регулювальні гормональні (ренін-ангіотензин-альдостеронова система) й електролітні (рівень натрію та калію у плазмі крові) чинники у 102 хворих нейроендокринно-обмінною формою гіпоталамічного синдрому. Проводили загальноприйнятну терапію та патогенетичне лікування антисеротоніновими та дофамінергічними препаратами. Дослідження дозволили встановити, що вміст вазопресину, альдостерону та натрію в плазмі крові хворих підвищений, реактивність артеріальних судин передпліччя знижена та порушений венозний кровообіг. Під впливом загальноприйнятого лікування не нормалізувалися вміст електролітів та гормональні показники, більшою мірою зменшувалася реактивність судин. Уведення перитолу супроводжувалося зменшенням концентрації вазопресину і нормалізацією вмісту альдостерону й натрію у плазмі крові, а також поліпшенням міогенних механізмів регуляції тонуусу судин та нормалізацією показників венозного кровообігу. Після курсу лікування парлоделом рівні вазопресину, альдостерону і натрію в плазмі крові нормалізувались, хоча ефекту з боку регіонарних судин не було зауважено.

Interrelationship between hormonal and electrolytic factors and peripheral circulation in patients with neuroendocrinometabolic form of hypothalamic syndrome

V.V.Markov, V.N.Slavnov, N.A.Kovpan, V.M.Rudichenko, G.N.Terekhova

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

Peripheral circulation and regulatory hormonal (renin-angiotensin-aldosterone system), electrolytic (sodium and potassium in plasma) factors have been studied in 102 patients with neuroendocrine-metabolic form of hypothalamic syndrome who were given pathogenetic therapy with antiserotonin and dopaminergic drugs as well as conventional therapy.

The investigations carried out allowed to establish increased contents of vasopressin, aldosterone and sodium in blood plasma, a decreased reactivity of forearm arterial vessels and a disturbed venous circulation in patients examined. Conventional therapy did not lead to normalization of electrolytes and hormonal indices, the reactivity of arterial vessels was decreasing to a greater extent in patients under study. Treatment of patients with Peritol led to a decrease in vasopressin concentration and normalization of aldosterone and sodium contents in blood plasma as well as to the improvement of myogenic mechanisms of regulation of vascular tone and normalization of indices of venous circulation. After a treatment course with Parlodel, vasopressin, aldosterone and sodium concentrations in blood plasma became normal whereas effect on regional vessels was observed.

РАСЧЕТ ДОЗИРОВКИ L-ТИРОКСИНА В НАЧАЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА ПО ДАННЫМ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

О.М.Белецкая

Харьковский институт усовершенствования врачей, 310176 Харьков

Проведено исследование фармакокинетики L-тироксина ("Berlin-Chemie") при гипотиреозе. Установлено увеличение общего клиренса T_4 в начальном периоде заместительной терапии гипотиреоза. Найдена корреляция между фармакокинетическими параметрами L-тироксина, базальным уровнем T_4 и массой тела больных гипотиреозом. Получены эмпирические формулы для расчета дозировки L-тироксина в начале лечения гипотиреоза с учетом базальной концентрации тироксина в крови и массы тела больных.

Ключевые слова: гипотиреоз, тироксин, фармакокинетика, лечение

Существующий в настоящее время эмпирический выбор дозировок тиреоидных препаратов обуславливает низкую эффективность заместительного лечения гипотиреоза [1]. В литературе накоплено достаточно много сведений о кинетике тиреоидных гормонов при эу-, гипо- и гипертиреоидных состояниях [2-4]. Но эти данные были получены после введения меченых радионуклидами тиреоидных гормонов в физиологических дозах (не вызывающих фармакодинамических эффектов). Имеются сообщения о фармакокинетики трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) у здоровых лиц [5]. Однако подобных работ при гипотиреозе мы не обнаружили, хотя основным показанием для применения тиреоидных гормонов является заместительная терапия тиреоидной недостаточности. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение фармакокинетики L- T_4 у больных с нелеченным гипотиреозом. Преимущество этого препарата для лечения гипотиреоза показано нами ранее [6].

Методы исследования

Исследование фармакокинетики L- T_4 ("Berlin-Chemie", 1 таблетка содержит 25 или 100 мкг L- T_4) после одномоментного перорального приема препарата проводили у 25 больных (5 мужчин и 20 женщин) гипотиреозом: послеоперационным - у 9, обусловленным атрофическим аутоиммунным тиреоидитом - у 11, гипертрофическим аутоиммунным тиреоидитом - у 5 человек. Легкая форма гипотиреоза имела место у 7, средней тяжести - у 4, тяжелая форма - у 14 человек. Возраст обследованных: от 24 до 62 лет. В группу вошли 8 человек с впервые выявленным гипотиреозом, 17 - по разным причинам прекратили прием тиреоидных препаратов не менее чем за 3 недели до исследования. Испытуемые за неделю до и во время исследования каких-либо лекарственных препаратов и алкоголя не принимали, не имели острых и обострения хронических сопутствующих заболеваний.

Так как фармакокинетику изучали с целью оптимизации заместительной терапии, аналогичного исследования у здоровых людей не проводили. Учитывали также, что использование фармакологической дозы L- T_4 у здоровых лиц приведет к изменению содержания T_4 в крови, что может повлечь за собой отклонение от нормы показателей фармакокинетики.

Доза L- T_4 для одномоментного перорального введения в среднем составила $372 \pm 26,6$ мкг. Выбор этой дозы в каждом случае проводили так, чтобы она не превышала предполагаемую начальную дозу (D_n), которая на пике всасывания препарата должна обеспечивать эффективную концентрацию (C_{ef}) T_4 , т.е. нижнюю границу планируемого диапазона концентрации гормона в крови в период заместительной терапии, но была больше

поддерживающей дозы (D_n), способствующей сохранению уровня T_4 в пределах заданного диапазона колебаний. Через 2 часа после приема L- T_4 больные получали стандартный завтрак (яйцо - 2 шт., хлеб черный - 75 г, икра кабачковая - 150 г, масло сливочное - 10 г; всего - 540 ккал). В дальнейшем питание больных было произвольным.

Забор крови из вены производили непосредственно перед и через 2, 4, 6, 12, 48, 72, 96, 144, 168, 194 и 240 часов после однократного перорального приема L- T_4 . Динамику концентрации в крови T_4 определяли радиоиммунологическим методом с использованием отечественных реактивов.

Для расчета фармакокинетических параметров L- T_4 была использована программа M-IND, базирующаяся на модельно-независимом анализе фармакокинетики - методе статистических моментов. В нашем исследовании истинные показатели площади под фармакокинетической кривой (AUC), общего объема распределения (V) и общего клиренса (Cl) получить не представлялось возможным, так как при данном подходе нельзя рассчитать биодоступность препарата (f). Известно, что f L- T_4 составляет 60-80%, и при гипотиреозе f выше, чем у эутиреоидных лиц [5]. Поэтому показатели AUC_{po} , V_{po} , Cl_{po} представляют собой AUC/f , V/f и Cl/f , соответственно. Константа скорости элиминации (K_{e1}), период полуэлиминации ($T_{1/2}$) и среднее время удержания препарата в организме (MRT) являются истинными величинами, так как они не зависят от f.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета программ "STATGRAPHICS", включающего определение общих характеристик ряда, оценку степени достоверности различий при помощи критерия t Стьюдента, корреляционный и регрессионный анализы.

Результаты и их обсуждение

Фармакодинамика L- T_4 в виде редукции клинической симптоматики гипотиреоза обнаруживалась через 1 сутки после приема препарата, нарастала к 5-6 дню, после чего признаки гипотиреоза постепенно восстанавливались к исходному состоянию примерно на 9-10 сутки. Характерными проявлениями действия L- T_4 являлось уменьшение общей слабости, зябкости, отеков, сонливости, улучшение артикуляции речи, настроения, увеличение суточного диуреза до 2-2,5 л. Наши наблюдения свидетельствуют о более быстрой фармакодинамике L- T_4 по сравнению с данными X.Шамбаха и В.Менга [5] о том, что латентный период L- T_4 (с момента его приема до начала действия) составляет 2-3 дня, а максимум его эффектов наступает на 10-12 день. Длительность действия L- T_4 в нашем исследовании имеет более короткие сроки, чем широкий диапазон этого периода (1-3 недели) в сообщении данных авторов.

Установлено, что индивидуальные параметры фармакокинетики L- T_4 у обследованных нами 25 больных гипотиреозом существенно отличаются от хорошо известных параметров кинетики T_4 при гипотиреозе и в норме, изученных с помощью меченого радионуклидом гормона. Отличие заключается в заметном увеличении K_{e1} и Cl_{po} T_4 , а также в укорочении $T_{1/2}$ и MRT, что имеет место при гипертиреозе или синдроме низкого трийодтиронина [2, 7]. Установлена тесная взаимосвязь этих показателей с базальной концентрацией (C_0) T_4 : по отношению к Cl_{po} - $r = -0,57$, к K_{e1} - $r = -0,82$, к $T_{1/2}$ - $r = 0,83$. Таким образом, скорость уменьшения содержания T_4 в организме после всасывания L- T_4 была пропорциональна тяжести гипотиреоза. Об этом свидетельствует отличие между данными параметрами L- T_4 у больных с различной тяжестью гипотиреоза (табл.). Причем, отмечается более заметное нарастание скорости убывания препарата у больных тяжелой формой гипотиреоза по сравнению со средней тяжестью, чем при средней тяжести по отношению к легкой форме тиреоидной недостаточности.

Фармакокинетические параметры L-тироксина после одномоментного перорального приема и его дозировка при различной тяжести гипотиреоза

Параметр	Гипотиреоз					
	легкой формы (n=7)	средней тяжести (n=4)	тяжелой формы (n=14)	P ₁	P ₂	P ₃
C ₀ , нмоль/л	47,4±2,1	27,5±2,7	10,2±1,4	<0,001	<0,001	<0,001
AUC _{ро} , нмоль/ч/л	6520±1264	6007±953	3642±494		<0,05	<0,05
Cl _{ро} , л/24 ч	1,11±0,11	1,46±0,26	2,14±0,16		<0,05	<0,001
K _{e1} , 1/24 ч	0,096±0,09	0,130±0,002	0,150±0,006	<0,01	<0,05	<0,001
T _{1/2} , ч	181±14	127±2	110±3	<0,01	<0,001	<0,001
MRT _{ро} , ч	213±19	141±34	139±9			<0,01
V _{ро} , л	12,1±1,4	11,2±2,2	14,9±1,3			
D _н , мкг	227±32	426±69	739±46	<0,05	<0,01	<0,001
D _п , мкг	88±9	149±24	257±19	<0,05	<0,01	<0,001

Примечание. P₁ - достоверность различия между параметрами при легкой и средней тяжести гипотиреоза;

P₂ - достоверность различия между параметрами при средней тяжести и тяжелой форме;

P₃ - достоверность различия между параметрами при легкой и тяжелой формах гипотиреоза.

Показатель V_{ро} L-T₄ имел высокую корреляцию с массой тела больных (M): r=0,93, но не зависел от C₀, хотя в экспериментальных исследованиях с меченым T₄ показано, что V при гипотиреозе имеет связь с C₀ [2].

Таким образом, полученные результаты исследования фармакокинетики L-T₄ после одномоментного перорального приема препарата при гипотиреозе (в дозе, которая вызывает редукцию клинической симптоматики заболевания) свидетельствуют об изменении кинетики T₄, характеризующейся повышением K_{e1} и Cl. Как известно, метаболический клиренс T₄ составляет 95-98% от Cl. Поэтому изменение величины Cl T₄ связывают в первую очередь с нарушением метаболизма гормона, в частности, увеличение Cl T₄ объясняют усилением его превращения в обратный T₃ (обр. T₃) [7].

Нами отмечено, что фармакологическая доза L-T₄ у больных гипотиреозом вызывает изменения, аналогичные синдрому низкого T₃ - увеличение содержания обр. T₃, уменьшение коэффициента T₃/T₄ и повышение индекса обр. T₃/T₃ [7]. Эти сведения разрешают прийти к выводу, что поступление экзогенного T₄ в начале лечения гипотиреоза сопровождается усилением его превращения в организме в обр. T₃. Данные о тесной взаимосвязи уровня обр. T₃ с активностью липолитических ферментов [8] позволяют по-иному интерпретировать целесообразность преимущественного превращения T₄ в этот гормон: не как путь инактивации тиреоидных гормонов, а как важное звено в механизме активации катаболических реакций.

Снижение M у больных в начальном периоде заместительной терапии (не только за счет исчезновения отеков) или отсутствие прибавки M при увеличении калорийности питания в этот период у остальных пациентов [9] подтверждают усиление катаболизма в начале лечения гипотиреоза L-T₄. Приспособительное значение превалирования распада веществ в организме при выходе из гипотиреоидного состояния можно объяснить

увеличением потребности тканей в энергетических и пластических субстратах вследствие нормализации окислительных и синтетических процессов под влиянием экзогенных тиреоидных гормонов. Известно, что гипотиреоз приводит к снижению функциональной активности пищеварительной системы, восстановление которой требует определенного времени. Поэтому мобилизацию эндогенных источников питательных веществ в начальном периоде заместительной терапии можно рассматривать как базис для восстановления метаболизма. Поскольку все ткани подвержены изменению обмена веществ в этот период, можно предполагать, что потребность в субстратах должна иметь зависимость от M . В пользу данного предположения свидетельствует высокая корреляция V_{po} L-T₄ и M , а также похудание больных с избыточной M , но отсутствует динамика веса пациентов с нормальной M в начале лечения гипотиреоза [9].

С помощью фармакологических параметров L-T₄ были рассчитаны индивидуальные D_n и D_n для всех больных по формулам [10]:

$$D_n = C_e \cdot \frac{V}{f} e^{k_{el} \tau} \quad [1]$$

где $C_{ef} = 70$ нмоль/л (54 мкг/л) при $C_o = 0$; если $C_o > 0$, то $C_{ef} = 54$ мкг/л- C_o ; $V = V_{po} \cdot f$; $\tau = 24$ ч (этот период времени оказался адекватным для всех больных, так как τ_{max} был значительно больше).

$$D_n = C'_{ef} \cdot \frac{V}{f} \cdot (e^{k_{el} \tau} - 1) \quad [2]$$

где $C'_{ef} = 150$ нмоль/л (117 мкг/л) при $C_o = 0$; если $C_o > 0$, то $C'_{ef} = 117$ мкг/л- C_o . При выборе C'_{ef} для D_n мы исходили из данных о том, что эутиреоидное состояние у больных гипотиреозом под влиянием монотерапии L-T₄ устанавливается при достижении концентрации T₄ в крови, соответствующей верхней границе нормы или превышающей ее в 1,3 - 1,5 раза [11]. Можно предполагать, что хорошее самочувствие больных с некоторым избытком содержания T₄ в крови на фоне заместительной терапии L-T₄ связано с наличием некоторого резерва тиреоидных гормонов, что очень важно для осуществления приспособительных реакций в организме при ряде физиологических и патологических состояний.

Если рассматривать заместительную терапию гипотиреоза как "протезирование" утраченной функции щитовидной железы, в её составе можно выделить 2 компонента: замещение экзогенным T₄ дефицита общего пула тиреоидных гормонов (что достигается приемом D_n L-T₄) и компенсации недостатка ежесуточной секреции тиреоидных гормонов щитовидной железы (чему соответствует D_n L-T₄). В зависимости от состояния больного можно индивидуально определять период полной компенсации тиреоидной недостаточности путем дробления D_n на 3-7 приемов в течение 3-7 дней [6].

Так как фармакокинетическое исследование L-T₄ у больных гипотиреозом представляет определенные трудности, нами была предпринята попытка построить модель оптимального дозирования L-T₄ с помощью более доступных для измерения параметров, коррелирующих с его фарма-

кокинетическими показателями, а следовательно, и с D_n и D_p . Для этой цели полезными оказались C_0 , T_4 и M . Путем регрессионного анализа были вычислены коэффициенты для эмпирических формул расчета D_n и D_p с использованием индивидуальных показателей C_0 , T_4 и M :

$$D_n = 12,1 + 9,53M - 13,4C_0 ; \quad [3]$$

$$D_p = 11,9 + 3,19M - 4,31C_0 . \quad [4]$$

Используя полученные коэффициенты, мы вывели удобные для работы следующие эмпирические формулы:

$$D_n = 10 \text{ мкг} \cdot M - 100\alpha , \quad [5]$$

где α - диапазон концентрации T_4 в крови:

$$\alpha = 1 \text{ при } C_0 \leq 10 \text{ нмоль/л,}$$

$$\alpha = 2 \text{ при } 10 < C_0 \leq 20 \text{ нмоль/л,}$$

$$\alpha = 3 \text{ при } 20 < C_0 \leq 30 \text{ нмоль/л,}$$

$$\alpha = 4 \text{ при } 30 < C_0 \leq 40 \text{ нмоль/л,}$$

$$\alpha = 5 \text{ при } 40 < C_0 \leq 50 \text{ нмоль/л,}$$

$$\alpha = 6 \text{ при } 50 < C_0 \leq 60 \text{ нмоль/л.}$$

В зависимости от M коэффициенты должны быть скорректированы: при $M > 115$ кг вместо $\alpha = 1$ для расчета надо использовать $\alpha = 2$, а при $M < 80$ кг вместо $\alpha = 6$ - можно пользоваться $\alpha = 5$.

$$D_p = 4 \text{ мкг} \cdot M - 50\alpha \quad [6]$$

При сравнении D_n и D_p L- T_4 , рассчитанных с помощью фармакокинетических параметров, и полученных при использовании эмпирических формул [5, 6] достоверного различия не выявлено.

Таким образом, применение эмпирических формул, выведенных на основании зависимости D_n и D_p L- T_4 от C_0 , T_4 и M , позволяет рассчитывать индивидуальные режимы его введения в начальном периоде заместительной терапии, не прибегая к фармакокинетическому исследованию [12].

Выводы

1. В начальном периоде заместительной терапии гипотиреоза L-тироксинем общий клиренс и константа скорости элиминации тироксина увеличены и находятся в обратной зависимости с его базальным уровнем, а период полуэлиминации гормона уменьшен и прямо пропорционален исходной тироксинемии; объем распределения и общий клиренс тироксина находятся в прямой корреляции с массой тела больных.

2. Применение эмпирических формул для расчета дозировки L-тироксина при гипотиреозе, выведенных с учетом уровня тироксина в крови и массы тела больных, позволяет начинать заместительную терапию в индивидуализированном режиме, не прибегая к фармакокинетическому исследованию.

Литература

1. Hebrmann R. Problemfälle bei der Behandlung der Hypothyreose //Therapiewoche. 1982, 32, N 8, 1040-1046.
2. Валуева Г.В. Периферический обмен тироксина при экспериментальном гипотиреозе и тиреотоксикозе //Тез. докл. II съезда эндокринологов Украинской ССР. К., 1977, 232-233.

3. Hesch R.D. Pathophysiologie der Triiodthyroninproduction // Dtsch. med. Wsch. 1974, **99**, N 52, 2649-2656.
4. Pearse C.J., Byfidd P.G.H., Veall N., Himsforth R.L. Iodothyronine kinetics in the rabbit. An experimental model // J. Endocrinol. 1985, **100**, N 1, 87-94.
5. Шамбах Х., Менг В. Гормонотерапия: Пер. с нем./ Под ред. Х.Шамбаха, Г.Кнаппе, В.Карола. М., 1988. 415 с.
6. Білецька О.М., Потін В.В. Зміна тиреоїдного статусу у хворих на гіпотиреоз після одноразового прийому тиреоїдину, тиреотому та L-тироксину // Проблеми діагностики та лікування захворювань щитовидної залози: Тези респ. навк.-практ. конф. Харків 1993 17-18.
7. Белецкая О.М. Синдром низкого трийодтиронина. Харьков, 1993. 108 с.
8. Cahil G.F., Role of T3 in fasted man // Life Sci. 1981, **28**, 1721-1726.
9. Белецкая О.М., Олейникова С.П., Гринченко Т.С. и др. Две фазы редукции клинической симптоматики гипотиреоза // Медицина, эксперимент, практика: Сб. науч. статей. Харьков, 1994, 95-97.
10. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М., 1985. 463 с.
11. Erne P., Staub J.J., Althaus B. et al. Evaluation der optimalen Thyroxin dosis mit dem TRH-Test zur Substitution - und Syppressiontherapie Vorlaufige Mitteilung // Schweiz. med. Wschr. 1983, **113**, N 50, 1922-1923.
12. Белецкая О.М., Олейникова С.П., Натаров В.В. и др. Об эффективности заместительной терапии при гипотиреозе // Врач. дело. 1994, N 5, 74-79.

Розрахунок дози L-тироксину на початку лікування гіпотиреозу за даними фармакокінетичного дослідження

О.М.Білецька

Харківський інститут удосконалення лікарів, 310176 Харків

Проведено дослідження фармакокінетики L-тироксину ("Berlin-Chemie") при гіпотиреозі. Встановлено збільшення загального кліренсу T_4 в початковому періоді заміщувальної терапії гіпотиреозу. Встановлена кореляція між фармакокінетичними параметрами L-тироксину, базальним рівнем T_4 і масою тіла хворих на гіпотиреоз. Отримано емпіричні формули для розрахунку доз L-тироксину на початку лікування гіпотиреозу з урахуванням базальної концентрації тироксину в крові та маси тіла хворих.

Calculation of L-thyroxine dosage at the initial stage of treatment of hypothyroidism basing on pharmacokinetic data

О.М. Beletskaya

Kharkiv Institute for Advanced Medical Studies, 310176 Kharkiv, Ukraine

Pharmacokinetics of L-thyroxine ("Berlin-Chemie") in hypothyroidism was studied. Increase in total T_4 clearance at the initial stage of replacement therapy of hypothyroidism was shown. Correlation between pharmacokinetic parameters of L-thyroxine, T_4 basal level and body mass of hypothyroid patient was found. Empiric formulas to calculate L-thyroxine dosage at the initial stage of treatment of hypothyroidism with regard for blood basal thyroxine concentration and body mass have been devised.

ХРОНОРИТМИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ТИРЕОТОКСИКОЗ

В.П. Пішак, Н.В. Кривич

Медичний інститут, 274000 Чернівці

Проведено дослідження хроноритмів екскреторної функції нирок у 68 хворих на тиреотоксикоз (22 - з легкою, 28 - з середньої тяжкості, 18 - з тяжкою формою захворювання) та 20 практично здорових осіб віком від 16 до 60 років. Сечу збирали трьохгодинними порціями протягом доби. У кожній порції визначали кількість сечі, концентрацію натрію, калію, креатиніну. Отримані дані оброблено за допомогою косинор-аналізу. Вивчено такі параметри ритму: мезор, амплітуда і акрофаза. У хворих на тиреотоксикоз відбувається зміщення акрофаз сечовиділення, екскреції калію, натрію та креатиніну, яке прямо пропорційне ступеню тяжкості захворювання. Змінюються величини мезорів та амплітуд, які для більшості показників (крім калію) зворотно пропорційні ступеню тяжкості захворювання. Найбільш виражені зміни характерні для екскреції натрію.

Ключові слова: тиреотоксикоз, екскреція, хроноритми, мезор, амплітуда, акрофаза

Нирки є одним з головних органів виділення проміжних продуктів обміну, які утворюються в організмі при тиреотоксикозі. Відомо, що сеча хворих з підвищеною функцією щитовидної залози в багато разів токсичніша для піддослідних тварин, ніж сеча здорових людей [1]. Більшість авторів [2] вказують, що гіпертиреоз у людини змінює функцію нирок, хоча і дуже рідко зумовлює появу клінічних симптомів ниркових дисфункцій. Дані літератури про подібні зміни досить суперечливі, а іноді прямо протилежні. Не виключено, що вивчення хронобіологічного аспекту цього питання дозволить отримати більш повне уявлення про зміни функціонального стану нирок при тиреотоксикозі, оскільки відомо, що для них характерна чітка циркадіанна залежність. Десинхроноз функцій нирок виявляється на ранніх стадіях захворювання, значно передреує морфологічним і функціональним розладам. На думку авторів [3], інтерес до хронобіології нирок обумовлений не тільки актуальністю вивчення власне їх діяльності, а також тим, що визначення речовин, які екскретуються цими органами, дозволяє отримати уяву про ритмічну організацію різних систем, оскільки нирки є своєрідним органом-мішенню функції систем регуляції.

Багатьма авторами відзначалося діагностичне значення біоритмологічних досліджень функції нирок у кардіології [4], онкології [5], неврології [6] тощо. Подібні спостереження за хворими з патологією щитовидної залози не проводилися. Ми досліджували хроноритми екскреторної функції нирок у хворих на тиреотоксикоз.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 68 хворих на тиреотоксикоз (22 - з легким, 28 - з середнім ступенем, 18 - з тяжкою формою захворювання) та 20 практично здорових осіб віком від 16 до 60 років, які склали контрольну групу. Діагноз захворювання встановлювали на підставі загальноприйнятих клінічних та лабораторних методів дослідження до призначення терапії. У період обстеження хворі дотримувались стандартного режиму сну, праці, 4 рази на добу харчувалися без обмеження у раціоні рідини та кухонної солі.

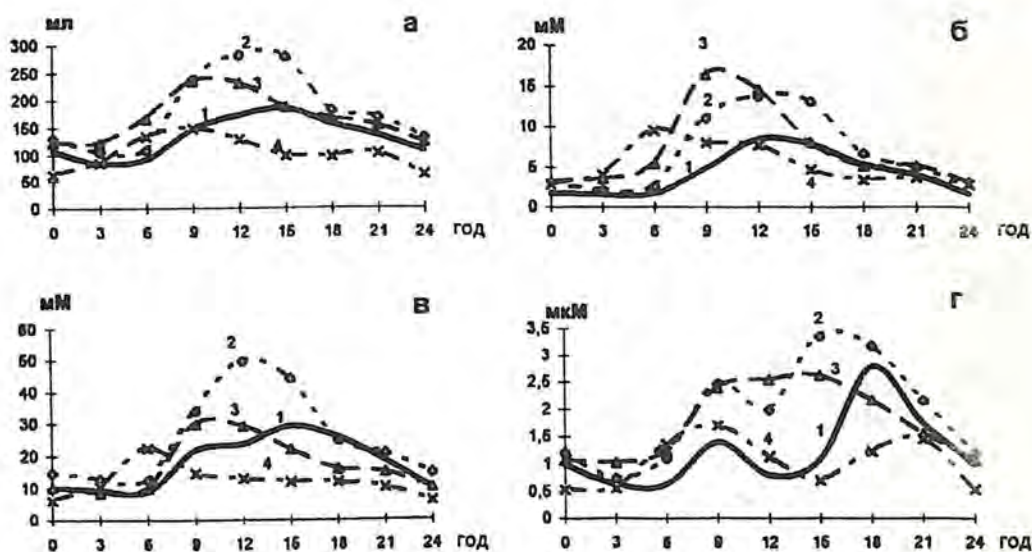
Сечу збирали трьохгодинними порціями протягом доби. У кожній порції визначали кількість сечі, концентрацію натрію, калію, креатиніну. Рівні натрію і калію визначали методом полум'яної фотометрії, креатиніну - за методикою Поппера.

Отримані дані оброблено за допомогою косинор-аналізу. Вивчено такі параметри ритму: мезор (середній рівень досліджуваного показника), амплітуда (різниця максимального відхилення та мезору) і акрофаза (момент часу, під час якого відзначалося максимальне значення показника).

Результати

У контрольній групі мезор діурезу складав 135 мл, амплітуда - 51 мл, акрофаза - 15 год 05 хв, калію -4,48 мМ, 3,75 мМ, 14 год 14 хв, натрію - 18,42 мМ, 11,74 мМ, 15 год 29 хв, креатиніну -1,261 мкМ, 0,673 мкМ, 17 год 48 хв відповідно.

Під час дослідження незапроксимованої кривої екскреції креатиніну (мал.1), крім вершини, яка збігається з акрофазою, можна відзначити ще одну, меншу, в період з 6-ї до 9-ї години. Це узгоджується з твердженням авторів [7], що акрофаза креатинінуризу у здорових осіб припадає на 18-ту і 6-ту години.



Мал.1 Хроноритми діурезу (а), екскреції калію (б), натрію (в), креатиніну (г) у хворих на тиреотоксикоз [вихідні дані]; 1 - контроль; 2 - тиреотоксикоз легкого ступеня; 3 - тиреотоксикоз середнього ступеня; 4 - тиреотоксикоз тяжкого ступеня.

У хворих на тиреотоксикоз легкого ступеня мезор діурезу складав 186 мл, амплітуда - 108 мл, акрофаза припадала на 14 год 48 хв, для калію - 7,18 мМ, 6,63 мМ, 12 год 00 хв, для натрію -23,42 мМ, 16,63 мМ, 12 год 00 хв, креатиніну - 2,025 мкМ, 1,335 мкМ, 15 год 54 хв відповідно.

Як бачимо, у хворих цієї групи збільшилися мезори та зросли амплітуди (в 1,5-2 рази) всіх показників, відзначається зсув акрофаз, особливо показників натрію (на 3 год 29 хв) - у бік ранкових годин.

У хворих на тиреотоксикоз середньої тяжкості мезор діурезу складав 172 мл, амплітуда - 64 мл, акрофаза 10 год 05 хв, калію - 7,73 мМ, 7,29 мМ, 10

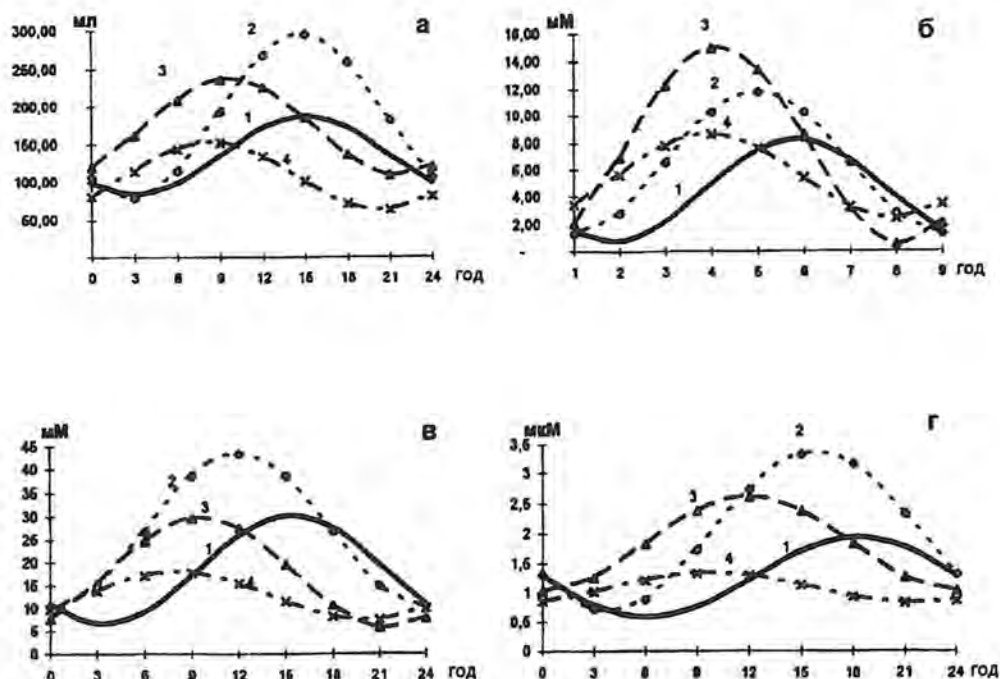
год 53 хв, натрію - 17,29 мМ, 11,88 мМ, акрофаза - 10 год 42 хв, креатиніну - 1,82 мкМ, 1,34 мкМ, 12 год 00 хв відповідно.

Мезори і амплітуди сечовиділення, виділення креатиніну були дещо вищими, ніж у контрольній групі, але меншою мірою, ніж при тиреотоксикозі легкого ступеня, калію - більшою мірою; мезор екскреції натрію був дещо зменшений, амплітуда не зазнавала істотних змін. Характерне подальше зміщення акрофаз у бік ранкових годин.

У хворих з тяжкою формою тиреотоксикозу мезор діурезу складав 107 мл, амплітуда - 45 мл, акрофаза - 9 год 35 хв. Мезор екскреції калію становив 5,53 мМ, амплітуда - 3,09 мМ, акрофаза припадала на 9 год 27 хв, натрію - 11,27 мМ, 7,24 мМ, з акрофазою 6 год 00 хв, креатиніну - 1,081 мкМ, 0,258 мкМ, 11 год 53 хв відповідно.

Спостерігаються зниження мезорів та амплітуд сечовиділення, екскреції натрію і меншою мірою креатиніну та незначне зростання екскреції калію, відзначається зсув акрофаз у бік ранкових годин (діурезу - на 5 год 54 хв, екскреції калію - на 4 год 44 хв, натрію - на 6 год 58 хв, креатиніну - на 5 год 55 хв), тобто зміни відчутніші, ніж у хворих на тиреотоксикоз легкої та середньої тяжкості.

Отже, у хворих на тиреотоксикоз відбувається зміщення акрофаз сечовиділення, екскреції калію, натрію та креатиніну, зміни прямо пропорційні ступеню тяжкості недуги. Змінюються величини мезорів та амплітуд, які для більшості (крім калію) зворотно пропорційні ступеню захворювання. Найбільшою мірою змінюється екскреція натрію (мал.2).



Мал.2 Хроноритми діурезу (а), екскреції калію (б), натрію (в), креатиніну (г) у хворих на тиреотоксикоз [апроксимовані дані]; 1 - контроль; 2 - тиреотоксикоз легкого ступеня, 3 - тиреотоксикоз середнього ступеня; 4 - тиреотоксикоз тяжкого ступеня.

Обговорення результатів

Виникнення десинхронозу екскреторної функції нирок у хворих на тиреотоксикоз, очевидно, має декілька механізмів.

На підставі літературних даних можна передбачити, що гормони щитовидної залози можуть прямо впливати на нирки, оскільки виявлено в них специфічні рецептори до тироксину, трийодтироніну. Із тканини нирок людини клоновано рецептори до тиреоїдних гормонів типу альфа-2, що вказує на наявність двох чи більше форм рецепторів до гормонів щитовидної залози [8]. Цим можна пояснити фізіологічні варіації реакції різних органів на них та аномалії, виявлені при синдромах резистентності до тиреоїдних гормонів.

Широкий спектр дії тиреоїдних гормонів зумовлений їх здатністю впливати на активність низки ключових ферментів клітинного метаболізму. Під впливом їх відбувається глибока координувана перебудова метаболізму клітин, що включає швидку зміну мембранних процесів (транспорт амінокислот, транслокацію аденінових нуклеотидів), тривалий ефект на мембранний транспорт (Na^+, K^+ -АТФаза), зміну активності ферментів цитозолу (ферменти ліпогенезу), мітохондрій тощо [9]. Тиреоїдні гормони активізують цитохромоксидазу, цитохром С і L-глутаміназу нирок [10].

Метаболізм тканин, отриманих від тварин із порушеною функцією щитовидної залози, широко вивчався в умовах *in vitro*. Деякі тканини, особливо печінка і нирки, у повній відповідності з тиреоїдним статусом експериментальних тварин виявляють високу потребу в кисні, якщо вони взяті від особин з гіпертиреозом [11]. Виявлено [12], що тироксин збільшує вміст у нирках мРНК фактора росту епідерміса (ФРЕ) більш, ніж удвічі і знижує вміст мРНК бета-рецепторів тироксину (на 60%), рецепторів ФРЕ (на 20%). Припускають, що регуляція ФРЕ і рецепторів ФРЕ здійснюється на рівні транскрипції і трансляції.

Дослідження [13, 14] показали, що активність Na^+, K^+ -АТФази у нирках при гіпотиреозі знижується, а при гіпертиреозі - зростає. Виявлено, що швидкість включення мічених амінокислот в обидві субодиниці ферменту найбільш висока при гіпертиреозі, займає проміжне положення у контрольних тварин і низька - при гіпотиреозі. T_3 [15] збільшує активність Na^+, K^+ -АТФази нирок, стимулюючи синтез ферменту через збільшення кількості мРНК, що кодують α і β -субодиниці Na^+, K^+ -АТФази. Вважають [16], що T_3 контролює активність Na^+, K^+ -АТФази в окремих сегментах нефрона шляхом зміни числа каталітичних місць. Таким чином, дія тиреоїдних гормонів на обмінні процеси в клітинах нирок зумовлює зміну їх функціонального стану.

На ниркові системи транспорту натрію при тиреотоксикозі впливає передсердний натрійуретичний гормон (ПНГ). Виявлено [17] підвищення мРНК ПНГ у шлуночках щурів з гіпертиреозом, що супроводжувалося підвищенням його концентрації в плазмі крові. Показано [18], що гіпертиреоз зумовлює зростання рівня ПНГ у щурів. Додавання T_3 протягом 9 діб до культури передсердних і шлуночкових міоцитів щура підвищувало синтез ПНГ в 2 рази [19], а введення щурам T_4 протягом 3 тиж супроводжувалося збільшенням вмісту ПНГ в плазмі крові [20]. При хронічному гіпертиреозі [21] було виявлено позитивні кореляції із зро-

стаючими концентраціями тиреоїдних гормонів. Введення інтактним щурам плазми з натрійуретичною активністю [22] супроводжується чітким натрійурезом і олужненням сечі.

Підвищення діурезу та натрійурезу при тиреотоксикозі можна розцінювати як доказ зменшення впливу альдостерону на реабсорбцію води та Na^+ у ниркових каналцях. Це підтверджується дослідями [23], під час яких виявили, що і у інтактних щурів, і тих, у кого було видалено щитовидну залозу, введення тироксину пригнічувало секрецію та накопичення альдостерону в надниркових залозах.

Відомо, що нефрон має багату адренергічну іннервацію, у зв'язку з чим можна зробити припущення про її роль у впливі тиреоїдних гормонів на нирки. Спостереження [24] показали, що натрійуретичний ефект T_4 , введеного в ниркову артерію після тропafenу, фентоламіну, індералу, обзидану, тобто на тлі фармакологічної десимпатизації нирки, зберігається. Виходить, що послаблення транспорту Na^+ в каналцях нирок під впливом T_4 здійснюється без участі класичних адренергічних структур. Проте гіподинамічний ефект великих доз тироксину (200 мкг/кг) послаблювався бета-адреноблокаторами. T_3 проявляв свій вплив на судинний апарат нирки рівною мірою на тлі альфа-блокаторів і знімався на тлі бета-адреноблокаторів.

Таким чином, у здійсненні судинних ефектів T_4 і T_3 на рівні нирок беруть участь бета-адренореактивні структури. Але головну роль у виникненні вищезазначених змін, очевидно, відіграє порушення тиреоїдно-епіфізарних відносин, оскільки епіфізу належить важлива роль у формуванні біологічних ритмів організму, зокрема діяльності нирок.

Більшість авторів висловлюють єдину думку, що тиреотоксикоз спричинює різке збільшення концентрації мелатоніну. При гіпертиреозі спостерігали [25] збільшення рівня мелатоніну в 8,5 рази. Проте інші вчені [26] відзначали, що параметри циркадіанних ритмів мелатоніну не відрізняються у здорових людей та хворих на гіпертиреоз. Показано [27], що тиреоїдні гормони стимулюють Ca^{2+} -залежні та пригнічують потенціалзалежні K^+ -канали меланотропів.

Крім того, враховуючи пряму дію тиреоїдних гормонів на нирки, можна припустити вплив хроноритмів функції щитовидної залози і її десинхронозу, який відбувається при тиреотоксикозі [28, 29], на ритмічну діяльність нирок.

Висновки

1. У хворих на тиреотоксикоз відбувається десинхроноз екскреторної функції нирок.

2. Спостерігається зсув акрофаз сечовидлення, виділення натрію, калію, креатиніну в бік ранкових годин, який прямо пропорційний ступеню тяжкості тиреотоксикозу.

3. Відбуваються зміни величин мезорів та амплітуд показників, які в цілому зворотно пропорційні тяжкості захворювання.

Література

1. Пашков А.В. Функциональное состояние почек при тиреотоксикозе. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1966. 17 с.

2. Щитовидная железа /Под ред. С.Вернера. Л., 1963. 451 с.
3. Хронобиология и хрономедицина /Под ред. Ф.И.Комарова. М.: Медицина, 400 с.
4. Асланян Н.Л. Диагностическое и терапевтическое значение биоритмологических исследований в кардиологии // Хронобиология и хрономедицина: Тез. докл. конф. Уфа, 1985, с. 97.
5. Живецкий А.В., Боднар Г.В. Хронофармакологическое обоснование терапии водно-солевого дисбаланса у больных раком желудка //Вопр. онкол. 1984, 30, N 7, 75-80.
6. Claus-Walker I.L., Carter R.E., Lipscomb H.S. et al. Daily rhythms of electrolytes and aldosterone in men with cervical spinal cord section //J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979, 29, N 2, 300-301.
7. Steinbach G., Hilfenhouse M., Mayersbach H. et al. Circadian influenced on clinical values in man //Arch.Toxicol. 1976, 36, N 3-4, 317-325.
8. Nakai A., Seino S., Sakurai A. et al. Characterization of a thyroid hormone receptor expressed in human kidney and other tissues //Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988, 85, N 8, 2781-2785.
9. Danforth E.Jr., Burger A. The role of thyroid hormones in the control of energy expenditure //Clin. Endocrinol. Metab. 1984, 13, N3, 581-595.
10. Вогралик В.Г., Вогралик М.В. Некоторые механизмы висцеральных нарушений при тиреотоксикозе //Мат. 8 науч. конф. Горьковского мед.ин-та по вопросам нейроэндокринной патологии. Горький, 1965. 46 с.
11. De Groot L.J., Larsen P.R., Refetoff S. et al. The thyroid and its diseases. New York: John Wiley and Sons, 1984. 256 p.
12. Reviczky A., North D., Polk D. Effect of thyroxine (T₄) on renal thyroid receptor beta (TR-β), transforming growth factor alpha (TGF-α), epidermal growth factor (EGF), and EGF receptor (EGF-R) mRNA in gonadal rodents //Thyroid. 1991, 1, p. 47.
13. Card L., Tisher C. Thyroid function in patients with hyper or hypothyroidism //J.Clin.Endocrinol.Metab. 1984, 42, 520-523.
14. Avner E.D., Sweeney W.E., Piesco N.P. Triiodothyronine-induced cyst formation in metanephric organ culture: The role of increased Na⁺-K⁺-ATPase //J. Lab. Clin. Med. 1987, 109, N 1, 441-453.
15. McDonough A.A., Brown T.H., Horowitz B. et al. Thyroid hormone coordinately regulates Na⁺-K⁺-ATPase and B-subunit in RNA levels in kidney //Am.J.Physiol. 1988, 254, N 2, 323-329.
16. Barlet C., Doncet A. Lack of stimulation of kidney Na⁺-K⁺-ATPase by thyroid hormones in long-term thyroidectomized rabbits //Pflugers Arch. 1986, 407, N 4, 428-431.
17. Landenson P.W., Bloch K.D., Siedman J.G. Modulation of atrial natriuretic factor by thyroid hormone: messenger ribonucleic acid and peptide levels in hyperthyroid and hypothyroid rat atria and ventricles //Endocrinology. 1988, 123, N1, 652-657.
18. Wong N.L., Huang D., Guo N.S. et al. Effects of thyroid status on atrial natriuretic peptide release from isolated rat atria //Am. J. Physiol. 1989, 256, N 1, 64-67.
19. Rundle S.E., Fullerton M.J., Funder J.W. Induction of ventricular morphogenesis and atrial natriuretic factor synthesis by thyroid hormone //Mol. Cell. Endocrinol. 1990, 68, N 2-3, 163-168.
20. Fullerton M.J., Stuchbury S., Krozowski Z.S. et al. Altered thyroidal states and the in vivo synthesis of atrial natriuretic peptide in the rat heart //Mol.Cell.Endocrinol. 1990, 69, N 2-3, 217-223.
21. Перепелюк М.Д. Кислотовыделительная функция почек при экспериментальном тиреотоксикозе: Автореф. дис. канд. мед. наук. Львов, 1992. 17 с.
22. Кокощук Г.И., Кабашнюк В.А. О соотношении ацидурической и натриуретической реакции почек в норме и при экспериментальном гломерулонефрите //Нервные и гуморальные механизмы компенсации в условиях действия патогенных факторов. Запорожье, 1985, с. 61.
23. Комаров И.В., Ром-Бугославская Е.С. Минералокортикоидная функция надпочечников крыс и тиреоидные гормоны //Пат. физиол. эксперим. терапия. 1989, N 1, 63-68.

24. Тотрова Н.А., Пронина Н.Н. О механизме действия тиреоидных гормонов на функцию почки //Пробл. эндокринолог. 1980, 26, N 2, 74-78.
25. Бондаренко А.А. Влияние избытка или недостатка тиреоидных гормонов в организме на концентрацию мелатонина в крови у половозрелых крыс-самцов //Бюл. эксперим. биол. мед. 1991, N 6, 590-591.
26. Carin L., Lamarc M., Tonon M.C. et al. Dual effect of thyrotropin-releasing hormone (TRH) on K⁺ conductance in frog pituitary melanotrops //J.Mol.Endocrinol. 1989, 3, N 3, 207-218.
27. Soszynski P., Zgliczynski S., Pucilowska I. The circadian rhythm of melatonin in hypothyroidism and hyperthyroidism //Acta endocrinol. 1988, 119, N 2, 240-244.
28. Romijn I.A., Wiersinga W.M. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness //J.Clin.Endocrinol.Metab. 1990, 70, N 1, 35-42.
29. Adriaance R., Brabant G., Prank K. et al. Circadian changes in pulsatile TSH release in primary hypothyroidism //Clin. Endocrinol. 1992, 37, N 6, 504-510.

Хроноритмы экскреторной функции почек у больных тиреотоксикозом

В.П. Пишак, Н.В. Кривич

Черновицкий государственный медицинский институт, 274000 Черновцы

Проведено исследование хроноритмов экскреторной функции почек у 68 больных тиреотоксикозом (22 - легкой, 28 - средней тяжести, 18 - тяжелой формой заболевания) и 20 практически здоровых людей в возрасте от 16 до 60 лет. Мочу собирали трехчасовыми порциями в течение суток. В каждой порции определяли количество мочи, концентрацию натрия, калия, креатинина. Полученные данные обработаны с помощью косинор-анализа. Изучены такие параметры ритма: мезор, амплитуда и акрофаза. У больных тиреотоксикозом происходит смещение акрофаз мочеотделения, экскреции калия, натрия и креатинина, пропорциональное степени тяжести заболевания. Изменяются величины мезоров и амплитуд, которые для большинства показателей (кроме калия) обратно пропорциональны степени тяжести заболевания. Наиболее выраженные изменения характерны для экскреции натрия.

Chronorhythms of excretory renal function in thyrotoxic patients

V.P.Pishak, N.V.Krivich

Chernivtsy State Medical Institute, 274000 Chernivtsy, Ukraine

Chronorhythms of renal excretory function were studied in 68 patients with thyrotoxicosis (22 with mild form, 28 with moderate and 18 with severe form of the disease) and in 20 healthy subjects aged from 16 to 60 years. The urine was collected in three-hour portion for 24 hours. In each portion the amount of the urine, sodium, potassium and creatinine concentrations were measured. The data obtained were processed using cosinor-analysis. Other parameters of the rhythm, such as mesor, amplitude and acrophase were also assessed. In thyrotoxic patients a shift of the acrophases of urination, potassium, sodium and creatinine excretion was revealed, this shift correlated with the gravity of the disease. The mesor and amplitude values also changed, for the majority of parameters (excluding potassium) these were inversely proportional to the gravity of the disease. The most pronounced changes were observed for sodium excretion.

ВПЛИВ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ТИМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ НА РІВЕНЬ ГАММА-ІНТЕРФЕРОНУ У МИШЕЙ ПІСЛЯ ІНКОРПОРАЦІЇ РАДІОЙОДУ

Г.А.Зубкова, В.Ф.Чеботарьов

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

Виявлено принципи відмінності стосовно рівня сироваткового та лімфоцитарного мітогеніндукованого гамма-інтерферону, ефекту тактивіну та тимогену при радіоактивному ураженні щитовидної залози, зумовленому інкорпорацією йоду-131. Отримані дані свідчать про можливість комплексного застосування офіційних препаратів вилочкової залози з метою імунореабілітації рівня гамма-інтерферону при внутрішньому опроміненні радіонуклідами.

Ключові слова: імунітет, гамма-інтерферон, радіаційне ураження, імуномодулятори, препарати тимусу.

Імунна система бере участь у протипухлинному та протиінфекційному захисті, опосередковує розвиток усіх запальневих, алергічних, аутоімунних та імунодефіцитних захворювань і врешті-решт виконує гомеостатичну функцію імунного нагляду. Порушення системи імунітету призводить до зниження захисних сил організму і збільшенню захворювань. У сучасній літературі досить широко відображені зміни системи імунітету у разі зовнішнього опромінення, чого не можна сказати про вивчення показників імунного статусу за внутрішнього опромінення [1,2].

В проблемі радіаційного пошкодження імунітету важливими показниками імунного статусу є тести, що відображають рівень антиінфекційної та протипухлинної резистентності, а також імунологічну перебудову. Саме таким показником є рівень мітогеніндукованого γ -інтерферону (γ -ІФН).

У доступній нам літературі майже немає даних про зміни гамма-інтерферону та показників системи імунітету при радіаційному ураженні щитовидної залози, зумовленому інкорпорацією йоду-131. Останнім часом у зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС зустрічаються поодинокі наукові праці, але вони не дають повного уявлення про зміни в системі інтерфероногенезу. Радіаційне ураження імунокомпетентних клітин призводить до формування вторинного імунодефіциту, вираженість якого залежить від характеру опромінення та його дози і може проявитися як найближчим часом після опромінення, так і у віддалений період. В умовах низьких доз радіації порушення імунного статусу виражено незначною мірою. В той же час за низьких доз опромінення у першу чергу страждають функціональні властивості імунокомпетентних клітин, однією із важливих властивостей останніх є здатність синтезувати цитокіни [3, 4].

Оскільки інтерферон є одним із активних регуляторів імуногенезу [1, 5], вивчення його рівня за імунодефіциту, спричиненого радіаційним пошкодженням щитовидної залози, дозволить не тільки глибше зрозуміти окремі ланцюги в механізмі порушень імунної системи, але й визначити шляхи спрямованого і більш ефективного лікування хворих.

Матеріали і методи

Рівень гамма-інтерферону вивчали в стандартному тесті пригнічення цитопатичної дії вірусу везикулярного стоматиту в культурі мишачих фібробластів [6]. Цей тип лімфокину належить до групи *гамма*, оскільки його продукція індукована введенням мітогену (Кон-А, у дозі 100 мкг на одну тварину). Під час вивчення здатності лімфоїдних клітин синтезувати інтерферон імунокомпетентні клітини виділяли в градієнті щільності фікол-урографін. Робоча концентрація лімфоцитів складала 2×10^6 /мл середовища Ігла з 10% ембріональної телячої сироватки, 0,6 мг/л L-глутаміну, 40 мг/л гентаміцину. Біосинтез інтерферону тривав 24 години за температури 37° С в атмосфері з 5% CO₂. За одиницю активності інтерферону брали величину, зворотну його розведенню, що затримує деструкцію моношару фібробластів на 50%, виражену в log₂.

Експерименти виконано на мишах лінії СВА, яким вводили ¹³¹I в дозах 0,925 і 9,25 кБк/г. Рівень сироваткового гамма-інтерферону вивчали на 7-му, 30-ту та 90-ту добу після ін'єкції ¹³¹I.

Для імунокорекції нами використано вітчизняні офіційні препарати загрудинної залози - тактивін та тимоген. Підставою для вибору саме цих імуномодуляторів були дані літератури про позитивні наслідки їх використання у разі радіаційного імунодефіциту, спричиненого зовнішнім опромінюванням [7].

Тактивін є комплексом регуляторних тимусних поліпептидів, тимоген - дипептид синтетичного походження (Glu-Trp). Тактивін вводили підшкірно в дозі 1 мкг, тимоген - внутрішньом'язово в дозі 0,1 мкг через добу, всього 5 ін'єкцій. Імунотерапію проводили, починаючи з 3-ї доби після введення радіонукліду. Контрольну групу складала опромінені радіоїодом тварини, що одержували за зазначеною схемою ізотонічний розчин натрію хлориду. З метою визначення тривалості ефекту імунотерапії дослідження проводили через 3 та 30 діб після останньої ін'єкції препаратів.

Результати та їх обговорення

Дані визначення рівня сироваткового гамма-інтерферону подано в табл. 1. У групі тварин, опромінених дозою 0,925 кБк/г не виявлено суттєвих змін рівня γ-ІФН в усі строки дослідження. У групі тварин, опромінених дозою 9,25 кБк/г, рівень γ-ІФН був вірогідно знижений на 7-му, 30-ту і 90-ту добу стосовно як групи інтактних мишей, так і групи тварин, що одержали дозу радіоїоду - 0,925 кБк/г.

Таким чином, рівень сироваткового гамма-інтерферону змінювався залежно від дози внутрішнього опромінення йодом-131: доза 9,25 кБк/г призводила до вірогідного зниження синтезу мітогеніндукованого γ-інтерферону, під впливом дози 0,925 кБк/г відзначалася ледве помітна стимуляція його синтезу.

Вплив препаратів загрудинної залози на інтерфероногенез вивчався у тварин, що отримували йод-131 у дозі 9,25 кБк/г. Вибір впав на таку дозу, оскільки вона призводила до помітних змін рівня сироваткового гамма-інтерферону. Обсяг досліджень було розширено, крім рівня сироваткового гамма-інтерферону вивчали здатність лімфоцитів крові та селезінки синтезувати гамма-інтерферон у відповідь на мітоген. Як помітно із даних табл. 2, у ранні строки після імунотерапії у експериментальних тварин вірогідно знижений рівень сироваткового та лімфоцитарного гамма-інтерферону (лімфоцити крові та селезінки). У пізні строки вірогідно зниженим порівняно з контролем залишається лише рівень гамма-інтерферону, що синтезується лімфоцитами крові (табл.2). Оскільки більша частина радіоактивного йоду затримується у щитовидній залозі, а вся кров, протікає через цей орган 16 разів за добу, можна припустити, що лімфоцити крові більш чутливі до впливу інкорпорованого йоду-131 порівняно з лімфоцитами селезінки.

Таблиця 1

Рівень мітогеніндукованого сироваткового γ -ІФН у мишей (1/Log₂ титру) після інкорпорації різних доз йоду-131 (M \pm m)

Група тварин	Строки дослідження, доба		
	7	30	90
Інтактні	3,38 \pm 0,37 n = 8	3,40 \pm 0,24 n = 6	3,60 \pm 0,21 n = 10
0,925 кБк/г	3,80 \pm 0,23 n = 8 P ₁ > 0,05	3,90 \pm 0,18 n = 10 P ₁ > 0,05	3,20 \pm 0,13 n = 10 P ₁ > 0,05
9,25 кБк/г	2,50 \pm 0,17 n = 10 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,001	2,30 \pm 0,15 n = 10 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,001	2,70 \pm 0,24 n = 9 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05

Примітка: P₁ - по відношенню до відповідної групи інтактних тварин; P₂ - по відношенню до групи тварин, опромінених ¹³¹I у дозі 0,925 кБк/г.

Під впливом тактивіну спостерігали вірогідне підвищення рівня сироваткового та лімфоцитарного γ -ІФН в ранні строки після останнього введення препарату (3 доби). У пізній період (через 30 діб) він помітно впливав лише на спленоцити. Тимоген вірогідно збільшував рівень сироваткового γ -ІФН через 3 доби після останнього його введення, майже не впливаючи на здатність лімфоцитів крові та селезінки синтезувати гамма-інтерферон. На 30-ту добу його відновний ефект зберігався тільки на лімфоцити селезінки (табл.2).

Таблиця 2

Рівень гамма-інтерферону у мишей СВА після інкорпорації йоду-131 під впливом тимогену та тактивіну (1/Log₂ титру, M \pm m)

Групи тварин	Строк після закінчення імунотерапії							
	3 доби				30 діб			
	Сироватка	Лімфоцити крові	Спленоцити	n	Сироватка	Лімфоцити крові	Спленоцити крові	n
Контроль (інтактні миші)	3,4 \pm 0,4	4,9 \pm 0,2	5,1 \pm 0,2	14	3,3 \pm 0,2	4,2 \pm 0,2	4,5 \pm 0,2	12
Контроль + тимоген	4,5 \pm 0,2 P ₁ < 0,02	5,4 \pm 0,1 P ₁ < 0,05	5,8 \pm 0,2 P ₁ < 0,05	11	4,0 \pm 0,2 P ₁ < 0,05	5,2 \pm 0,1 P ₁ < 0,05	5,6 \pm 0,2 P ₁ < 0,05	12
Контроль + тактивін	4,6 \pm 0,2 P ₁ < 0,02	6,0 \pm 0,2 P ₁ < 0,02	6,0 \pm 0,2 P ₁ < 0,05	11	4,2 \pm 0,2 P ₁ < 0,02	5,5 \pm 0,3 P ₁ < 0,05	5,4 \pm 0,2 P ₁ < 0,05	12
¹³¹ I	2,4 \pm 0,2 P ₁ < 0,05	3,6 \pm 0,2 P ₁ < 0,05	4,1 \pm 0,2 P ₁ < 0,01	12	3,0 \pm 0,2 P ₁ > 0,05	3,5 \pm 0,1 P ₁ < 0,01	4,7 \pm 0,2 P ₁ > 0,01	10
¹³¹ I+ тимоген	3,4 \pm 0,2 P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,01	3,8 \pm 0,2 P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	4,4 \pm 0,2 P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05	10	3,3 \pm 0,3 P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05	4,0 \pm 0,2 P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05	5,5 \pm 0,3 P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05	10
¹³¹ I+ тактивін	3,7 \pm 0,2 P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,01	4,8 \pm 0,2 P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,02	4,9 \pm 0,2 P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,02	12	3,5 \pm 0,3 P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05	4,0 \pm 0,3 P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05	5,5 \pm 0,3 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05	12

Примітка: P₁-по відношенню до інтактних мишей; P₂ -по відношенню до відповідної групи без препарату.

Порівнюючи вплив тимогену та тактивіну, можна сказати, що в ранні строки після курсу імунотерапії активнішим є тактивін, оскільки під його впливом спостерігається збільшення рівня і сироваткового і лімфоцитарного (лімфоцити крові та селезінки) γ -інтерферону. На 30-ту добу після закінчення курсу імунотерапії відновний ефект обох препаратів зберігається лише на лімфоцити селезінки.

Таким чином, введення йоду-131 мишам призводить до помітних порушень системи інтерферогенезу. Виявлені зміни можна пояснити як прямою дією йоду-131 на лімфоїдні клітини, так і радіаційним ураженням щитовидної залози, що призводить до зниження рівня тиреоїдних гормонів, унаслідок чого порушується обмін речовин у всьому організмі, у тому числі і в клітинах лімфоїдної системи. Крім того, загальновідомо, що опромінення активізує секрецію глюкокортикоїдів, які додатково пригнічують функцію імунної системи [7]. Порівнюючи вплив тимогену та тактивіну на інтерферогенез, ми дійшли висновку, що у ранні строки після курсу імунотерапії активнішим є тактивін, оскільки під його впливом спостерігається збільшення рівня і сироваткового і лімфоцитарного (лімфоцити крові та селезінки) гамма-інтерферону.

Література

1. Смородинцев А.А., Иовлев А.Н. Интерферон // В кн.: Итоги науки и техники, сер.: Вирусология. М., 1987, т. 13. 155с. 2.
2. Мартыненко С.В., Гриневиц Ю.А. Барабой В.А. Эндокринная функция тимуса в условиях лучевого воздействия и тактика ее восстановления // Тез. докл. съезда иммунологов России. Новосибирск, 1992, 29.
3. Семенов В.Ф. Биология иммунного интерферона как тимусзависимого лимфокина // Успехи соврем. биол. 1987, 104, N3, 378-391.
4. Данилов И.П. Коробко И.В. Азарова Л.А. и др. Морфологические и иммунологические показатели крови у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Тез. докл. 3 респ. конф. Минск, 1992, 48-49.
5. Sonnenfeld G., Merigam T.C. F regulatory for interferon in immunity // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1979, 332, 345-355.
6. Ho M., Enders J.F. An inhibitor of viral activity appearing in infected cell cultures // Proc. Acad. Sci. USA. 1959, 45, N5, 385-389.
7. Смирнов В.С., Хавинсон В.Х., Яковлев Г.М., Новиков В.С. Коррекция радиационных иммунодефицитов. Санкт-Петербург: Наука, 1992, 32 с.

Влияние препаратов тимуса на уровень гамма-интерферона у мышей после инкорпорации йода-131

Г.А.Зубкова, В.А.Чеботарев

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

Выявлено ряд принципиальных отличий относительно уровня сывороточного и лимфоцитарного гамма-интерферона, эффекта тактивина и тимогена при радиоактивном поражении щитовидной железы, вызванном инкорпорацией йода-131. Полученные результаты указывают на возможность комплексного применения официальных препаратов тимуса с целью реабилитации уровня гамма-интерферона при внутреннем облучении радионуклидами йода.

Effect of thymic preparations on gamma-interferon level in mice following iodine-131 incorporation

G.A.Zubkova, V.F.Chebotaiev

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

A number of significant differences in the levels of serum and lymphocytic gamma-interferon, tactivin and thymogen effects in radioactive damage of the thyroid, caused by iodine-131 incorporation, were revealed. The results obtained indicate the possibility to apply official thymic preparation for rehabilitation of gamma-interferon in internal irradiation with iodine isotopes.

Огляди

УДК 616.432/.434+616.831.4]-092.9:614.876

ВПЛИВ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНУ СИСТЕМУ (огляд літератури)

Т.П.Безверха, Н.П.Корнюшенко

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

Узагальнено результати вивчення впливу іонізуючого випромінювання на гіпоталамус і гіпофіз у експериментальних тварин і людей. Наведено порушення в гіпоталамо-гіпофізарній системі при променевій терапії пухлин у ділянці черепа, обличчя і шиї, а також у разі опромінення всього тіла. Представлені віддалені наслідки дії радіації на гіпоталамо-гіпофізарний комплекс у осіб, що постраждали від атомної зброї, та у потерпілих від аварії на Чорнобильській АЕС.

Ключові слова: гіпоталамус, гіпофіз, іонізуюче випромінювання, променева терапія, наслідки аварії на ЧАЕС.

Наслідки дії радіації на систему гіпоталамус-гіпофіз невіддільні від її впливу на центральну нервову систему (ЦНС). Численні експериментальні дослідження на тваринах сформували уявлення про виражену радіорезистентність нервової системи, коли її елементи виходять з ладу лише за умов дії особливо високих доз випромінювання. Однак це уявлення стосується доз іонізуючого випромінювання, які спричиняють загибель клітин, і не відображає стану збереження їх життєдіяльності та функціональної активності. Низька радіоушкоджуваність нервової тканини зовсім не свідчить про малу радіочутливість центральних структур [1]. У багатьох дослідженнях йдеться про високу радіочутливість підкіркових утворень - лімбічної системи, гіпоталамуса, ретикулярної формації [2]. Особливої уваги заслуговує реакція на дію іонізуючого випромінювання амігдало-гіпоталамічних центрів та шляхів, які беруть участь у активації та полегшенні секреції ліберинів. Показано, що навіть невеликі дози у разі тривалого низькоінтенсивного опромінення (сумарна потужність поглинутої дози випромінювання становить 3-10 Гр/с) викликають істотні порушення структури і функції мозку, ЦНС, утворюючи патофізіологічну основу післярадіаційної енцефалопатії [1].

Для радіаційної деструкції тканини мозку необхідний певний пороговий рівень доз. При загальному опроміненні цей поріг становить 2-4 Гр, при місцевому - 10-50 Гр. Отже, клінічних проявів структурних ушкоджень нервової тканини можна чекати лише у хворих на гостру променеву хворобу (ГПХ) з тяжким і дуже тяжким перебігом, а також у осіб, що перенесли місцеве опромінення мозку масивними дозами [3]. Поряд із величиною сумарної дози опромінення суттєве значення для її реалізації мають розподіл дози в часі і просторі, а також ступінь зрілості структур мозку в момент опромінення.

Експериментальними дослідженнями [4-6] показано, що у разі загального опромінення в летальних і сублетальних дозах визначальним фактором порушень нейроендокринної взаємодії є ураження гіпоталамо-гіпофізарного комплексу (ГГК). Індуковані радіацією морфофункціональні зміни в гіпоталамусі і гіпофізі протягом годин, тижнів і місяців після опромінення розвиваються хвилеподібно. Для латентного періоду ГПХ характерні збудження всієї системи і активація секретотворення. Ця фаза змінюється функціональним перенапруженням, дистрофією, дисфункцією і вираженою деструкцією нейросекреторних клітин гіпоталамуса і

секреторних клітин гіпофіза у розпалі ГПХ. У період відносного відновлення переважають компенсаторні і репаративні процеси, внаслідок яких знову відзначається активація секретування, яка згодом поступово зменшується і надалі зберігається на рівні, що близький до нормального. Ці функціональні і морфологічні зміни, що розвиваються в ГГК за умов ГПХ, є визначальними у розвитку феномену ендокринної дезінтеграції [4]. Останній проявляється розладом функцій ендокринних залоз, порушенням функціональних і циркадних ритмів їх діяльності, зменшенням продукції різних тропних гормонів.

Уже через 2 год після загального одноразового рентгенівського опромінення щурів дозою 12,9 мКл/кг спостерігалися зміни медіаторних взаємовідношень у різних структурах головного мозку, які відповідальні за центральну регуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. В гіпоталамічній ділянці на тлі активації гальмівних процесів, що забезпечуються ГАМК, гліцином, серотоніном і дофаміном, відзначалася активація холінергічної медіації [7]. Через 6 міс після поєданого опромінення щурів рентгенівськими променями у дозі 0,5 Гр і радіойодом у дозі 6,5 мКі/кг маси у тварин спостерігається суттєве зниження ГАМК-ергічної медіації в різних структурах ЦНС, яке призводить до порушення процесів нейромедіаторної адаптації [8].

В іншому дослідженні [9] виявлено активацію як гальмівних, так і збудливих процесів у гіпоталамусі через 2 год після опромінення щурів дозою 0,5 Гр, а у віддалені строки (6 міс) на тлі дискоординації нейромедіаторних взаємовідношень у структурах ЦНС в ділянці гіпоталамуса спостерігалася деяке зниження активності гліцин-, дофамін- і холінергічних процесів. Автори припускають, що вказані зміни нейромедіаторних процесів у структурах, які здійснюють центральну регуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, значною мірою обумовлюють дієнцефальні розлади, що призводять до функціональних змін серцево-судинної системи та інших систем в опроміненому організмі.

Дослідження процесів обміну і рецептування в мозку таких важливих нейромедіаторів/нейромодуляторів, як аденозин, ангіотензин і ГАМК у тварин, які тривалий час перебували під впливом іонізуючого випромінювання низької інтенсивності з попаданням радіонуклідів усередину організму (умови десятикілометрової зони ЧАЕС), засвідчили значні порушення в гіпоталамусі й інших структурах ЦНС [10]. На думку авторів, ці зміни можуть бути причиною тяжких ускладнень з боку не тільки нервової, а й інших систем організму.

Порушення регуляторної діяльності гіпоталамуса під впливом іонізуючого випромінювання супроводжується різноманітними змінами в балансі гіпоталамічних медіаторів - катехоламінів (КА) і їх біосинтетичного попередника - діоксифенілаланіну (ДОФА). Дослідження механізму утворення дефіциту КА в гіпоталамусі щурів через 1, 6 і 12 міс після опромінення дозою 4 Гр засвідчило, що основною причиною зниження рівня КА є, очевидно, недостатня кількість їх попередника - ДОФА [11]. Експериментальними дослідженнями показано також, що введення опроміненим тваринам мерадину і етимізолу спричинює послаблення порушень і сприяє нормалізації обміну КА в гіпоталамусі [8,12]. Нормалізації процесів нейромедіаторної адаптації сприяє також введення опроміненим тваринам нейротропіну [9].

За загального рентгенівського опромінення самців щурів у дозі 5 Гр виявлено зниження рівня лей-енкефаліну гіпоталамуса, бета-ендорфіну гіпофіза, тестостерону плазми крові і підвищення рівня фолітропіну (ФСГ). Введення опроміненим тваринам панаксатріолів призводило до нормалізації вказаних показників [13].

Цікаво зазначити, що навіть така мала доза загального рентгенівського опромінення, як 20 сГр відразу після опромінення зумовлює значне зниження концентрації метіонін-енкефаліну в гіпоталамусі та інших структурах мозку. Зниження метіонін-енкефаліну в гіпоталамусі було тимчасовим і поступово його концентрація відновилась [14].

Показано, що перебіг променевої патології у опромінених щурів (1,5, 3 і 6 Гр) і кролів (6 Гр) із зруйнованим гіпоталамусом є значно тяжчим, ніж у тварин з непошкодженим гіпоталамусом [15]. Щоденна електростимуляція гіпоталамуса у опромінених тварин призводила до пом'якшення і нормалізації патологічних змін, сприяла збільшенню виживання і тривалості життя тварин.

Однак стійкі порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи можуть спостерігатись і за порівняно низьких доз опромінення ($\approx 0,5$ Гр в середньому на все тіло і до 1 Гр - на гіпофіз і сім'яники), обумовлених тривалим внутрішнім опроміненням селен-75-селенометіоніну, який вводили самцям щурів у дозі $1,22 \times 10^4$ Бк/г маси тіла [16]. Вивчення ультраструктури аденогіпофіза у цих тварин виявило зміни структури клітин, що секретують лютропін (ЛГ), уже через 1 міс після введення радіонукліду. Максимально вираженими вони були через 6-9 міс і зникали через 12-18 міс. Збільшення числа гранул секрету в цитоплазмі ЛГ-клітин, очевидно, було пов'язане з порушенням процесів виведення гормону. В цитоплазмі ФСГ-клітин спостерігалось поступове накопичення секреторних гранул в період від 3 до 12 міс після введення препарату, а через 18 міс ультраструктура ФСГ-клітин нормалізувалась. Під час електронної мікроскопії аркуатного і супрахіазматичного ядер гіпоталамуса, присереднього випину (*eminentia medialis*) виявлено активацію синтезу секреторних гранул нейроцитами і їх виділення у портальне русло гіпофіза через 3 міс після введення радіонукліду, пригнічення цих процесів - через 6-9 міс і нормалізацію - через 18 міс [17].

У разі внутрішнього опромінення в середньому на все тіло і яєчники в дозі $\approx 0,5$ Гр, на ендокринні залози і критичні органи - до 1 Гр відзначалось тривале і стійке пригнічення діяльності щитовидної, надниркових залоз, сім'яників, обумовлене порушенням функціональних зв'язків у нейроендокринній системі на рівні ГГК. Розлади функціональних зв'язків у центральній регуляторній ланці нейроендокринної системи супроводжувались пригніченням репаративних процесів, адаптивних реакцій, репродуктивної функції самців. Найбільш виражені ці зміни були у тварин молодшого віку. На відміну від самців у самок щурів такі порушення не виявлялись, але у них розвивались пухлини молочної залози, матки і ендокринних органів. Розвиток пухлин відбувався на тлі тривалої гіперестрогенізації. Ризик розвитку пухлин був тим більший, чим старший вік тварини [18].

Зниження вираженості адаптивних реакцій на стресорні впливи у опромінених тварин відзначали й інші дослідники [19, 20]. Радіаційно індуковане порушення становлення функцій аденогіпофіза, як основного регулятора розвитку адаптивних реакцій, посилювало тяжкість перебігу променевих уражень у молодих тварин [21].

Функціональна активність різних клітин аденогіпофіза у разі опромінення змінюється по-різному. При нейтронному опроміненні щурів дозою ЛД 30/30 протягом першої доби спостерігаються посилення активності кортикотропів і тиреотропів і зворотнє пригнічення функції соматотропів [22]. В іншому дослідженні [23] при всіх дозах (0,0129-0,1548 Кл/кг) відзначено підвищення рівнів тиреотропіну (ТТГ) і пролактину (ПРЛ), а концентрація кортикотропіну (АКТГ) підвищувалася лише за умови дії високих доз.

При одноразовому рентгенівському опроміненні баранів дозою 0,96 Гр не спостерігалось помітних змін у швидкості біосинтезу соматотропіну (гормон росту - ГР) і пролактину *in vitro*, а у разі дози 3,84 Гр відзначалось зростання швидкості синтезу цих гормонів [24]. На 30-ту добу після опромінення швидкість синтезу ГР нормалізувалась, а ПРЛ - знижувалася. У той же час швидкість біосинтезу АКТГ в гіпофізі при обох дозах в усі періоди не змінювалась.

Одноразове рентгенівське опромінення (0,5-8 Гр) культури клітин передньої частки гіпофіза засвідчило, що опромінення в дозах, вищих за 0,5 Гр, значно збільшує продукцію ЛГ, а в дозах понад 4 Гр - і продукцію ФСГ [25].

Дослідження динаміки секреції вазопресину, альдостерону і реніну в крові протягом 30 діб після загального (4 і 8 Гр) і місцевого опромінення голови (8 Гр) кролів показало, що в обох випадках спостерігається зміна ритму та інтенсивності

секреції гормонів, однак значної дезорганізації взаємозв'язку гіпоталамо-гіпофізарної і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи не відбувалося [26].

Загальне рентгенівське опромінення мишей (2-6 Гр) у першу добу після народження супроводжувалося такими змінами. Тривалість життя тварин зменшувалася лінійно із збільшенням дози опромінення. Опромінення індукувало розвиток у мишей лімфом тимуса, пухлин печінки і гіпофіза. Частота розвитку пухлин гіпофіза зростала із збільшенням дози опромінення до 4 Гр і зменшувалася у разі подальшого збільшення дози [27]. Пухлини гіпофіза розвивалися переважно у самок після тривалого латентного періоду.

При інкорпорації радіонуклідів (^{131}I , ^{211}At , ^{144}Sr , ^{144}Ce , ^{147}Pm , ^{106}Ru , ^{95}Nb , ^{241}Am , ^{252}Cf , ^{239}Pu , ^{238}Pu) у віддалені строки у щурів частіше і раніше, ніж у контрольних тварин, розвивалися пухлини гіпофіза [28]. Частота їх мало залежала від дози, але вони приблизно в 3 рази частіше зустрічались у самок. Якщо перші новотворення гіпофіза виявляли у опромінених тварин на 300-ту добу, то у контрольних - на 600-ту.

У разі введення щурам радіостронцію на 18-ту добу вагітності (доза в ділянці турецького сідла плода становила 0,6-1,2 Гр) у потомства з'являлися пухлини гіпофіза, починаючи з 15 міс після введення, а в контрольній групі - з 22 міс. Після 30 міс пухлини гіпофіза у опромінених стронцієм зустрічались у самців в 10 разів частіше, а у самок - у 3 рази частіше, ніж у інтактних тварин [29].

Опромінення щурів дозою 3 Гр під час внутрішньоутробного розвитку плода і в різні строки після народження дозволило встановити, що скорочення строку життя тварин відбувалось незалежно від строків опромінення. Опромінення внутрішньоутробне і новонароджених тварин призводило до розвитку пухлин у 10 разів частіше, ніж опромінення у віці 9-10 міс. Різниця обумовлена меншою частотою розвитку раку щитовидної залози, гіпофіза і надниркових залоз [30].

Однотимчасний вплив на організм двох факторів - опромінення і гіпоксії - посилював деструктивно-дистрофічні зміни в гіпофізі [31], а одноразове введення радіоїоду на тлі хронічного введення 20% розчину етанолу збільшувало частоту розвитку злоякісних пухлин гіпофіза і щитовидної залози [32].

Поряд із експериментальними дослідженнями дії іонізуючого випромінювання на ГГК тварин аналізувались дані клінічних спостережень за опроміненими людьми. Порушення в гіпоталамо-гіпофізарній системі фіксувались у разі променевої терапії (ПТ) пухлин в ділянці черепа, обличчя і шиї, а також опромінення всього тіла з метою підготовки до трансплантації кісткового мозку при лікуванні різних гематологічних та імунологічних захворювань. ПТ може прямо впливати на функцію гіпоталамуса, гіпофіза, щитовидної залози і гонад або індукувати розвиток віддалених наслідків. Опромінення і цитотоксична хіміотерапія можуть порушувати ріст кісток. Як ускладнення після лікування можуть спостерігатися такі зміни: низький зріст, аномалії статевого розвитку, передчасне статеве дозрівання, гіперпаратиреоз, гіпотиреоз, пухлини щитовидної залози, гінекомастія, безпліддя, різні ступені гіпопітуїтаризму [33].

Радіаційно індуковані порушення звичайно є дозозалежними і можуть розвиватися через багато років після опромінення. Має значення і вік хворих на час опромінення, оскільки відомо, що організм дітей чутливіший до дії радіації, ніж організм дорослих. Гіпоталамус чутливіший до опромінення, ніж гіпофіз, - там частіше розвиваються порушення, особливо при дії дози до 40-50 Гр. У разі більших доз опромінення уражаються і гіпоталамус, і аденогіпофіз. Про можливість хронічної дисфункції задньої частки гіпофіза після ПТ не повідомлялося.

Недостатність ГР (НГР) і передчасне статеве дозрівання є найбільш поширеними ендокринними відхиленнями у дітей після зовнішньої ПТ, коли в поле опромінення потрапляє ГГК [34].

Дефіцит ГР може бути єдиним проявом недостатності передньої частки гіпофіза, що розвивається після опромінення черепа. Ризик і час появи НГР залежать головним чином від дози опромінення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки: НГР

нерідко спостерігається після дії доз до 20 Гр і майже постійно - після доз понад 45 Гр. Невеликий вік дитини на момент опромінення, а також введення дози за короткий проміжок часу збільшують ризик щодо НГР [35]. Клінічні прояви НГР найбільш помітні у дітей (сповільнюється їх ріст і він стає невідповідним стадії статевого дозрівання). Хворі з радіаційно індукованим дефіцитом ГР часто продовжують реагувати на екзогенний рилізінг-гормон ГР, що свідчить про ураження гіпоталамуса, а не гіпофіза.

У дітей віком 6-9 років з первинними злоякісними пухлинами ділянки голови і шиї було проведено тестування ендокринних функцій у термін від 4 міс до 9 років після завершення протипухлинної терапії. Вони отримали ПТ на первинну пухлину і курс хіміотерапії протягом двох років. Опромінення гіпоталамуса-гіпофіза становило 25,2-72 Гр за 41-109 діб. На час обстеження всі діти були здорові, однак у всіх них виявлено відставання в рості [36]. У 11 із 12 хворих відзначалися субнормальні відповіді ГР на тест толерантності до інсуліну (ТТІ), у 5 із 6 - також субнормальні відповіді ГР на L-dopa. У 1 хворого виявлено субнормальну відповідь кортизолу на гіпоглікемію, у 1 - ознаки гіпоталамічного гіпотиреозу, у 1 - підвищений базальний рівень ПРЛ, у 7 - підвищені базальні рівні ЛГ і/або ФСГ. У 1 хворого встановлено азооспермію, а у 2 дівчат постпубертатного віку - порушення менструального циклу. У 6 із 8 хворих пубертатного і постпубертатного віку відповідь ФСГ на гонадотропін-рилізінг гормон була більшою, ніж відповідь ЛГ.

Із групи дітей зі злоякісними пухлинами ЦНС (астроцитома, медулобластома, епендиміома, пухлини епіфіза), яких лікували ПТ, у 51 дитини визначали вплив терапії на ріст, ендокринну функцію, коефіцієнт розумового розвитку [37]. Середній зріст становив 1,5 стандартного відхилення нижче від середнього показника росту. У хворих, опромінених у ділянці гіпофіза, і хворих з недостатністю соматомедину С зріст був значно нижчим. Незначне зниження зросту відзначалося у разі опромінення всієї ЦНС і дозі на хребет > 20 Гр. Опромінення гіпофіза будь-якою дозою збільшувало вірогідність ендокринної недостатності, у 21 із 51 хворого був дефіцит соматомедину С. Середній коефіцієнт розумового розвитку становив 92,7 ($\pm 18,8$) з деякою тенденцією до зниження його при збільшенні дози опромінення всього мозку. Спостереження протягом 4 років за 45 дітьми з медулобластомою, яких лікували опроміненням голови і спинного мозку, засвідчило, що середня остаточно висота тіла у них становить 3 стандартних відхилення нижче від середнього нормального рівня [38]. Автори припускають, що затримка росту у 42 із 45 дітей спричинена двома основними факторами: 1) дефіцитом ГР, виявленим ТТІ; 2) спинно-мозковими порушеннями, зумовленими опроміненням, що призводять до ранньої затримки росту і зменшення висоти тулуба у більшості таких хворих.

Секрецію ГР оцінювали ТТІ у 82 хворих [39], яким у дитячому віці у зв'язку зі злоякісним захворюванням опромінювали череп дозою від 27 до 47,5 Гр на гіпоталамо-гіпофізарну вісь (за схемою 16 сеансів за 3 тиж). Протягом перших 5 років після ПТ результати однієї третьої тестів ГР були нормальні, а через 5 років такими визнано лише 16%. Поетапний множинний аналіз лінійної регресії показав, що доза і час, який минув після опромінення, але не вік під час лікування, значно впливали на пікові відповіді ГР. Віддалена частота НГР була однаковою для всього діапазону доз, але швидкість появи дефіциту ГР протягом перших років після лікування залежала від дози. Через 2-5 років після опромінення НГР відзначено у 100% дітей, що отримали дозу > 30 Гр (за 3 тиж) на ГГК, і у них відзначалася субнормальна відповідь ГР на ТТІ. У той же час у 35% дітей, що отримали дозу < 30 Гр (за 3 тиж), виявлялася нормальна відповідь ГР.

Обстеження кількох груп дітей, у яких опромінювали різними дозами ділянки гіпоталамуса і гіпофіза, дозволило встановити, що частота НГР коливалась від 100% у хворих, які отримали понад 45 Гр, до 52% в групі хворих на лейкемію, які отримали 24 Гр [40]. За невеликими винятками, повна недостатність передньої частки гіпофіза відмічена лише у хворих, які отримали понад 45 Гр. Вивчення характеру секреції ГР через 2 роки після опромінення показало, що у 40% дітей спо-

стерігається знижена відповідь на ТТГ, але лише у 50% хворих зі зниженою відповіддю на ТТГ відзначається затримка росту. Секреція ТТГ була порушена у 20% хворих, опромінених дозами понад 25 Гр.

Визначали зріст у 144 дітей після лікування пухлин мозку, видалених від ГГК. У всіх дітей був опромінений череп, у 87 - хребетний стовп. У 56 дітей, за якими спостерігали без будь-яких втручань протягом 3 років, показник стандартного відхилення росту у групі з опроміненим черепом ($n=20$) знизився з 0,02 до -0,44, а у групі з краніоспінальним опроміненням ($n=36$) - з -0,28 до -1,11 [41]. В останній групі помітними були порушення росту хребтового стовпа. Із усіх обстежених у 86,4% спостерігались клінічні й біохімічні ознаки НГР. Початок статевого дозрівання був дещо передчасним.

Розлади функцій гіпоталамуса і гіпофіза спостерігаються після опромінення черепа у хворих на рак носової частини глотки. При дозах ПТ на гіпоталамус і гіпофіз відповідно 40 і 62 Гр у 31 хворого через рік після лікування виявлено зниження відповіді ГР на ТТГ [42]. У хворих чоловіків значно підвищився базальний рівень ФСГ в плазмі, в той час як базальні рівні ЛГ і тестостерону не змінилися. На рилізінг-гормон ЛГ відповідь ФСГ посилилась, а відповідь ЛГ зменшилась. Такі зміни в секреції ФСГ і ЛГ, очевидно, пов'язані зі зменшенням частоти пульсуючого виділення рилізінг-гормону ЛГ. Затримка пікової відповіді ТТГ в плазмі на тироліберин відзначена у 28 хворих, що може вказувати на порушення секреції тироліберину. Через 2 роки після ПТ повторно обстежений 21 хворий. Помічено погіршення секреції ГР, ФСГ, ЛГ, ТТГ і АКТГ. У 4 хворих був гіпопітуїтаризм, у 3 жінок виявлено гіперпролактинемію; середні базальні рівні тироксину і кортизолу в крові були вірогідно знижені.

Під час обстеження 32 хворих на рак носової частини глотки, які 5-17 років тому отримали ПТ і не мали рецидивів, порушення гіпоталамо-гіпофізарної функції виявлено у 7 жінок і 1 чоловіка [43]. У 6 жінок спостерігалась сповільнена реакція ТТГ на тироліберин, у 6 хворих - гіперпролактинемія. Симптоми дисфункції гіпофіза розвинулися через 2-5 років після ПТ, в середньому через 3,8 роки.

Прогресуюче погіршення гіпоталамо-гіпофізарних функцій після ПТ у хворих на рак носової частини глотки відзначали й інші автори [44,45]. Використовуючи функціональні тести з гіпоталамічними рилізінг-гормонами і ТТГ протягом кількох часових періодів після ПТ, вони дійшли висновку, що рівень ГР знизився раніше і більшою мірою, ніж інших гормонів, а тому цей показник може бути використаний як корисний параметр під час клінічної оцінки [44].

Протягом 12 років проводили дослідження з приводу очікуваного гіпопітуїтаризму: спостерігали за 251 хворим, лікованим зовнішнім опроміненням з приводу захворювань гіпофіза (від 20 Гр у 8 фракціях за 11 діб до 45 Гр у 15 фракціях за 21 добу). Ще 10 хворих спостерігали протягом 2-4 років після опромінення всього тіла з приводу злоякісних гематологічних захворювань (12 Гр в 6 фракціях протягом 3 діб), а 7 хворих - 3-11 років після ПТ всього мозку з приводу первинної пухлини мозку (30 Гр у 8 фракціях протягом 11 діб). Через 5 років після лікування у хворих, що отримали дозу 20 Гр, частота недостатності ТТГ складала 9%, а у хворих, що отримали дози 35-37 Гр, 40 Гр і 42-45 Гр, частота недостатності ТТГ вірогідно зростала із збільшенням дози. Такий самий зв'язок простежувався і стосовно недостатності АКТГ і гонадотропінів. НГР спостерігалась через 5 років у хворих, що отримали дози 35-45 Гр. У хворих, що отримали дозу 12 Гр (6 фракцій за 3 доби), ознак порушення функцій гіпофіза не виявлено [46].

Завдяки трансплантації кісткового мозку збільшився період виживання багатьох дітей і дорослих з гематологічними захворюваннями, наприклад, з лейкемією. Підготовкою до трансплантації передбачено використання цитотоксичної хіміотерапії (циклофосфамід) і опромінення всього тіла (ОВТ). Після такого лікування відзначається великий ризик стосовно порушень функцій гіпофіза, щитовидної і статевих залоз; у дітей часто порушується ріст. Можливими механізмами

несприятливих віддалених наслідків є радіаційно індукований гіпотиреоз, НГР і дисплазія скелета [47].

У разі ОВТ дозу 7,5-13 Гр вводять одноразово чи за кілька сеансів протягом кількох діб. Опромінення за будь-якою схемою може спричинити розвиток НГР. У середньому через 2,8 року після ОВТ (10-13,2 Гр за 5-6 сеансів протягом 3 діб) у всіх дорослих відзначалися нормальні відповіді ГР на ТТГ, в той час як через 2,4 року після застосування аналогічної схеми ОВТ (11-15,2 Гр за 3-8 сеансів протягом 2-5 діб) у 15 із 29 дітей спостерігалися субнормальні відповіді ГР на ТТГ. Отже, ЦНС дітей більш чутлива до опромінення, ніж ЦНС дорослих людей. Діти молодшого віку більше наражаються на ризик стосовно розвитку НГР [33].

Крім значного зменшення росту у вертикальному положенні після ОВТ, описана також зміна пропорцій тіла з відносно коротким хребтовим стовпом. Диспропорції скелета, спричинені порушенням росту хребтового стовпа, можуть спостерігатися у дітей після краніоспинального опромінення у зв'язку з пухлинами мозку, ОВТ з приводу лейкемії [48] і опромінення черевної порожнини з приводу пухлини Вільмса. Що менший на момент лікування вік, то серйозніші порушення росту хребтового стовпа. Порушення його росту найбільшою мірою проявляються у пубертатний період [33].

Відомо, що опромінення черепа з метою лікування пухлин, які не поширюються на ГГК, і опромінення ЦНС при гострій лімфобластній лейкемії дозами 18-24 Гр може спричинити ранне або передчасне статеве дозрівання у дівчаток. Щоб з'ясувати, чи існує така статева дихотомія при більш високих дозах (25-47 Гр), у 46 дітей (30 з них хлопчики), які раніше були опромінені з приводу пухлин мозку, що не зачіпають ГГК, визначали початок статевого дозрівання [49]. У хворих обох статей початок статевого дозрівання спостерігався в ранньому віці (в середньому 8,5 року у дівчаток і 9,2 року у хлопчиків плюс 0,3 роки на кожен рік у момент опромінення). Стосовно НГР, яка звичайно пов'язана з затримкою статевого дозрівання, це є аномалія. Для обох статей відзначався лінійний зв'язок між віком у період опромінення і віком, в якому почалося статеве дозрівання. У разі опромінення в будь-якому віці початок статевого дозрівання дівчаток наставав на 0,7 року раніше, ніж у хлопчиків. Це стосувалося і віку костей, який на час початку статевого дозрівання був аномально збільшеним. На підставі отриманих результатів автори припускають, що навіть малі терапевтичні дози опромінення впливають на початок статевого дозрівання у дівчаток, а більш високі дози викликають у всіх опроміненних дефіцит гонадотропінів. Після раннього статевого дозрівання внаслідок опромінення в дитячому віці згодом може розвинутися недостатність гонадотропінів.

Відзначається кореляція між піком ГР і швидкістю росту, однак після опромінення зріст може бути нормальним, незважаючи на НГР або передчасний статевий розвиток; швидкість росту може бути сповільнена (через опромінення кісток), незважаючи на нормальні пікові рівні ГР [50]. Оптимізація показників кінцевого росту досягається призначенням ГР і лікуванням з приводу передчасного статевого дозрівання.

Не визначені порогові дози опромінення, що спричиняють дефіцит гонадотропінів. У той же час після опромінення ГГК дозами до 40 Гр недостатність ЛГ/ФСГ спостерігається рідко [36,51], а коли дози перевищують 50 Гр, дефіцит гонадотропінів відзначається у 20-50 % [34] або у 50-60% [50] хворих; це ставить його на друге місце за розповсюдженням серед гіпофізарних порушень [34].

Також не визначені порогові дози опромінення ГГК, що викликають дефіцит ТТГ, АКТГ, ПРЛ. Недостатність цих гормонів рідко буває при дозах до 40-45 Гр і значно зростає при опроміненні дозою понад 50 Гр [34,42,46,50].

Таким чином, опромінення голови і шиї, ОВТ з метою лікування злоякісних процесів, що локалізовані поза ГГК, може зумовити порушення функцій гіпоталамуса і гіпофіза. Найбільш поширеним ускладненням є НГР. Частота, час появи і тяжкість перебігу НГР залежать від дози опромінення цієї ділянки.

Іншими факторами, що впливають на частоту розвитку цієї патології, є вік під час опромінення і схема фракціонування дози. Частота інших гіпоталамо-гіпофізарних змін є також дозозалежною: недостатність ТТГ і гонадотропінів відзначається в 50-60% випадків після дози 50 Гр, а недостатність АКТГ - в 30% випадків. Опромінення черепа дозами 18-24 Гр може викликати передчасне статеве дозрівання (початок < 8 років у дівчаток і < 10 років у хлопчиків). Складається думка, що радіаційно індуковані порушення відбуваються переважно в гіпоталамусі, а не в гіпофізі [50].

Для осіб, які отримали значну дозу опромінення ділянки ГГК, обов'язковим є регулярне подальше спостереження. У дорослих протягом 10 років треба щорічно досліджувати функцію гіпофіза. Для дітей життєво важливими є пильний контроль за ростом і статевим розвитком, а також лікування на ранній стадії радіаційно індукованої НГР [52].

Особливий інтерес становлять наслідки опромінення ГГК людей під час атомних катастроф. Із жителів Маршаллових островів, які зазнали впливу радіоактивних опадів під час випробувань термоядерної бомби у 1954 р., у 2 жінок розвинулися пухлини гіпофіза. Одна з них під час вибуху мала 20 років, розрахована доза опромінення, поглинута всім тілом, складала 1,9 Гр, щитовидною залозою - 11 Гр. Через 15 років після опромінення у неї був видалений папілярний рак щитовидної залози, а через 22 роки виявлена пухлина гіпофіза без ендокринних розладів. У другій жінки, яка під час вибуху мала вік до 1 року, поглинута всім тілом доза опромінення дорівнювала 0,11 Гр, а щитовидною залозою - 6,6 Гр. У неї менструація з'явилась в 13 років, але через декілька років розвинулася аменорея. Вона не вагітніла. Під час фізичного обстеження виявлена дещо зменшена матка. Через 23 роки після вибуху з'явилася галакторея, а через 25 років діагностовано аденому гіпофіза, яка після видалення виявилась пролактиновою. Ризик розвитку пухлин гіпофіза у цих жінок був в 13,6 рази вищим, ніж у інших [53].

Майже через 50 років після атомного бомбардування в Японії опубліковано результати дослідження зросту осіб, яким під час бомбардування було менше 10 років. Виявилось, що у людей, які в дитинстві зазнали впливу атомної бомби, спостерігається вірогідне зменшення зросту, пов'язане з дозою (DS86) опромінення [54].

Дослідження функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи у людей, опромінених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС), перебувають на початкових етапах. Оскільки в цій катастрофі поруч із радіаційним фактором велику роль відіграють психоемоційний стан і соціальний стрес, то інтерпретація отриманих результатів є дуже складною.

У чоловіків-ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС після опромінення дозою 5-25 бер вміст серотоніну в крові значно зростав, а дозою понад 25 бер - знижувався. На думку автора [55], підвищена концентрація серотоніну здійснює на рівні гіпоталамуса модулюючий вплив на ГГК, обумовлюючи його функціональне перенапруження; збільшення дози опромінення призводить до зменшення вмісту серотоніну в крові (через прискорення його розпаду), зниження функцій ГГК і периферичних ендокринних залоз. При зіставленні у обстежуваних груп ліквідаторів рівнів АКТГ і кортизолу в крові виявлено їх невідповідність: у разі різкого підвищення рівня АКТГ виявляється незначне зростання рівня кортизолу. Ця диспропорція свідчить про порушення внутрішньосистемних ендокринних зв'язків аденогіпофіза і надниркових залоз. В той же час вміст ФСГ в крові не змінювався, а ЛГ - збільшувався у осіб з низьким рівнем тестостерону.

Обстеження чоловіків-ліквідаторів (доза опромінення 0,17-0,64 Гр) з нейровегетативними розладами через 2-4 роки після перебування в зоні аварії на ЧАЕС виявило у них високу концентрацію кортизолу в крові за значно підвищеного вмісту АКТГ [56]. Оскільки на час обстеження уже не діяли фактори, які б могли спричинити гострий стрес (іонізуюче випромінювання, психоемоційне напруження), то автори розцінили цей стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи як прояв

патологічної еволюції регуляторних змін, що виникли раніше. Гіперактивність кіркової речовини надниркових залоз за відсутності пригнічування високими концентраціями кортизолу вивільнення гіпоталамусом кортикотропін-рилізінг-гормону і, отже, секреції АКТГ, свідчить про глибокі зрушення в діяльності центрального регулятора нейроендокринної системи - гіпоталамуса.

Динамічне обстеження чоловіків-ліквідаторів, опромінених дозою близько 25 бер, через 2, 4 і 6 років після виходу із зони аварії засвідчило зменшення у них вмісту ГР в крові на тлі незміненого рівня АКТГ і ТТГ. Через 2 роки після аварії у більшості обстежених відзначено зниження вмісту в крові серотоніну і дерморфіну, а через 4 роки - збільшення вмісту Leu-енкефаліну і метіонін-енкефаліну [57].

Вивчення обміну моноамінів (катехоламінів та серотоніну) у евакуйованих із тридцятикілометрової зони ЧАЕС дівчат віком 9-18 років через 6-7 років після аварії виявило серйозні відхилення [58]. Незалежно від віку добова екскреція норадреналіну у них була нижчою від нормальних показників за достатнього рівня адреналіну та ваніліл-мигдалевої кислоти. Вміст серотоніну в крові був підвищений у ранньому пубертаті та у дівчат старшого віку з порушенням менструального циклу. У дівчат з прискореними темпами статевого дозрівання і у дівчат старшого віку з порушеннями менструального циклу виявлено підвищений рівень пролактину і кортизолу в крові. Автори припускають, що прискорене формування вторинних статевих ознак у цього контингенту є наслідком гіперпролактинемії та активації продукції статевих гормонів наднирковими залозами. Ці процеси, вірогідно, обумовлені порушенням центральної ланки регуляції статевого дозрівання - моноамінергічного контролю.

У евакуйованих дівчаток, яким під час аварії було 2-6 років, виявлено тенденцію до прискореного статевого дозрівання, між тим менструація наставала в нормальні строки - 12 років і 5 міс. У старшій віковій групі 60% дівчат мали порушення менструальної функції, частіше за типом гіпоменструального синдрому. У 16,5% обстежених поряд з порушеннями менструального циклу відзначено клінічні ознаки гіперандрогенії [58].

У 36% хлопців, евакуйованих із тридцятикілометрової зони у віці 3-7 років, у віддалений після аварії період відзначається прискорення статевого розвитку на початкових етапах. У хлопців, евакуйованих у більш старшому віці, клінічних проявів порушень статевого розвитку не спостерігалось. У підлітків, які проживали на забруднених територіях 4-5 років, достовірно частіше (20%), ніж у популяції, діагностується затримка статевого дозрівання. У цих же осіб вірогідно частіше, ніж у евакуйованих із тридцятикілометрової зони, реєструється підвищений рівень гормону епіфіза - мелатоніну, який має виражений блокувальний ефект щодо статевого дозрівання [59]. Автор стверджує, що важливими факторами, які визначають характер статевого дозрівання опромінених хлопчиків, є рівні в організмі кортизолу і пролактину: у разі прискореного статевого розвитку їх рівень у крові вірогідно нижчий, ніж при фізіологічному перебігу пубертату, а у разі затримки - навпаки, значно підвищений. Встановлено, що у опромінених хлопців порушена вікова динаміка вмісту і метаболізму серотоніну.

У дітей із контрольованих територій дещо запізнювалось річне збільшення зросту. Найчастіше це спостерігалось у хлопчиків у пубертатний період. Виявлено низьку частку (45,5%) гармонічного розвитку дітей [60].

Таким чином, у осіб, які зазнали впливу радіації внаслідок Чорнобильської катастрофи, відзначається дисбаланс нейромедіаторів і нейропептидів - важливих чинників функціонування ГГК, спостерігаються зміни в адаптаційно-приспосувальній системі організму, відхилення у перебігу процесів росту і статевого дозрівання.

Беручи до уваги відносно невеликі дози іонізуючого випромінювання, які отримали обстежені групи людей, можна припустити, що у опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи зміни функцій гіпофіза обумовлені, головним чином, пострадіаційною дисфункцією гіпоталамуса. Можливо, що саме пострадіаційні

розлади у функціонуванні гіпоталамуса у комплексі з іншими несприятливими факторами стресового характеру спричинили порушення в діяльності гіпофіза. З'ясування справжнього вкладу малих доз випромінювання у зміни функціонування ГГК потребує подальших ретельних наукових досліджень.

Література

1. Ромоданов А.П., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Вплив іонізуючої радіації на центральну нервову систему //Фізіол.журн. 1994, 40, N 2, 107-121.
2. Кудряшов Ю.Б. Лучевое поражение "критических" систем //Лучевое поражение. М.: Изд-во Москов. ун-та, 1987, 5-72.
3. Гуськова А.К., Шакирова И.Н. Реакция нервной системы на повреждающие ионизирующие излучения (обзор) //Журн. невропатологии и психиатрии. 1989, 89, N 2, 138-142.
4. Войткевич А.А. Нейроэндокринная дезинтеграция при лучевом синдроме //Вест. АМН СССР. 1967, N 12, 5-14.
5. Дедов В.И. Пострадиационное нарушение нейроэндокринного взаимодействия (обзор) //Мед. радиология. 1980, N 11, 59-68.
6. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. М.: Медицина, 1993, 208 с.
7. Тайц М.Ю., Дудина Т.В., Кандыбо Т.С., Елкина А.И. Ранние эффекты влияния ионизирующей радиации в относительно небольших дозах на нейромедиаторные системы, ответственные за центральную регуляцию гипоталамо-гипофиз-адренкортикальной системы //Радиобиология. 1988, 28, N 5, 660-662.
8. Тайц М.Ю. Постлучевые сдвиги ГАМК-ергической медиации в различных структурах ЦНС и их коррекция регуляторными пептидами //Тез. докл. 8 съезда Белорус. физиол. о-ва им.И.П.Павлова (Минск, 10-11 сент. 1991). Минск, 1991, с. 121.
9. Гуринов В.Н., Дудина Т.В., Елкина А.И. и др. Функция системы гипоталамус-щитовидная железа в отдаленные сроки после облучения и коррекция выявленных нарушений нейротропином //Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993, 115, N 1, 5-7.
10. Мишунина Т.М., Калинин Л.Н., Пилькевич Л.И. и др. Состояние медиатор/модуляторных систем мозга норок при воздействии радиационных факторов 10-километровой зоны отчуждения ЧАЭС // Проблемы Чернобыльской зоны відчуження. Вип.3. К.:Наукова думка, 1996, 90-99.
11. Базанова Н.В., Прокудина Е.И. Исследование природы дефицита катехоламинов в гипоталамусе крыс в отдаленные сроки после лучевого воздействия //Радиобиология. 1982, 22, N 1, 19-24.
12. Базанова Н.В., Боровицкая А.Э., Вершинина С.Ф., Прокудина Е.А. Применение производных пурина для нормализации функции гипоталамуса крыс, подвергнутых гамма-нейтронному облучению //Радиобиология. 1984, 24, N 4, 534-536.
13. Gong Sh.-L., Li X.-M., Lu Z., Liu Sh.-Zh. Защитное действие панаксатриолов на функцию репродуктивной эндокринной системы у крыс с радиационным поражением //Acta pharmacol.sin. 1993, 14, N 4, 358-360.
14. Miyachi Y., Ogawa N., Mori A. Rapid decrease in brain enkephalin content after low-dose whole-body X-irradiation of the rat //J.Radiat.Res. 1992, 33, N 1, 11-15.
15. Арутюнян Р.К. Функциональное состояние и роль гипоталамуса при острой лучевой патологии //Радиочувствительность и процессы восстановл. у животных и раст. Тез. докл. симпоз. Ташкент, 1979, 88-89.
16. Дедов В.И., Норец Т.А. Система гипофиз-семенники в условиях длительного внутреннего облучения//Мед. радиол. 1981, 26, N 1, 26-29.
17. Дедов В.И. Состояние нейроцитов аркуатного и супрахиазматического ядра гипоталамуса и срединного возвышения у крыс в условиях длительного внутреннего облучения //Бюл. эксперим. биол. и мед. 1981, 21, N 6, 748-751.
18. Дедов В.И., Норец Т.А., Степаненко В.Ф., Деденков А.Н. Значение состояния нейроэндокринной системы в оценке нестохастических эффектов малых доз внутреннего

- облучения (экспериментальное исследование // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1987, N 3, 398-412.
19. Прокудина Е.А. О реакции гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы на голодание в отдаленные сроки после облучения //Радиобиология. 1980, 20, N 5, 793-796.
 20. Zhang M., Li X., Li F. et al. Влияние низких доз ионизирующего излучения на нейроэндокринную реакцию на стресс у крыс //Clin. Radiol. Med. and Prot. 1991, 11, N 2, 100-103.
 21. Дедов В.И. Развитие нейроцитов аркуатного ядра гипоталамуса после общего гамма-облучения новорожденных крысят //Радиобиология. 1990, 30, вып.4, 482-486.
 22. Силина А.Г. Авторадиографические показатели ранних изменений репродуктивной и функциональной активности клеток передней доли гипофиза крыс после нейтронного облучения //Радиобиология. 1979, 19, N 1, 124-128.
 23. Иванов Б., Малеева А., Миланов Ст., Захариева Б. Хормонални промени в кръвната плазма на плъхове, облъчени еднократно с различни дози гама-лъчи //Рентгенол. и радиол. (НРБ). 1980, 19, N 4, 253-260.
 24. Белов А.Д., Лысенко Н.П. Скорость биосинтеза СТГ, ЛТГ, АКТГ in vitro в гипофизе баранов при острой лучевой болезни //Регуляция физиол. функции продукт. животных. Моск. вет. акад. М., 1993, 63-68.
 25. Li X., Liu Sh. Действие рентгеновского излучения на секрецию гонадотропина клетками передней доли гипофиза крыс //Chin. J. Radiol. Med. and Prot. 1988, 8, N 4, 229-230.
 26. Гзиришвили Н.А. Функция гипоталамо-нейрогипофизарной и альдостерон-ренин ангиотензинной систем кроликов на разных этапах после воздействия ионизирующей радиации //Радиаци. исслед. 1989, N 5, 87-98.
 27. Sasaki S. Life-shortening and carcinogenesis in mice irradiated neonatally with X-rays //Radiat. Res. 1981, 88, N 2, 313-325.
 28. Стрельцова В.Н., Москалев Ю.И. Бластомогенное действие ионизирующей радиации. М.: Медицина, 1964, 383 с.
 29. Schmahl W., Kollmer W.E., Berg D., Kriegel H. Postnatal effects on Wistar rat pituitary morphology and function after application of strontium-90 on day 18 of pregnancy //Biol. Implic. Radionucl. Released Nucl. Ind. Proc. Int. Symp. Vienna, 1979, 1, 329-337.
 30. Morin M., Massi R., Latuma J. Role de l'age au moment de l'irradiation sur l'induction des tumeurs //C.R.Acad. Sci. Ser.3. 1991, 312, N 13, 629-634.
 31. Габитов В.Х. Хамитов Б.Р., Акматов Б.Р. Морфофункциональное состояние гипофиза при экспериментальной лучевой болезни в условиях разных горных высот //Сб. науч. тр. Кирг. мед. ин-та. 1987, 163, 106-115.
 32. Павленко-Михайлов Ю.Н., Калистратова В.С., Тищенко Г.С. Влияние хронического введения этанола на формирование опухолей у крыс, получивших ¹²⁵I //Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм: Сб. науч. тр. Ин-т биофиз. М., 1989, 148-156.
 33. Shalet S.M., O'Halloran D.J. Growth and endocrine sequelae following the treatment of childhood cancer //The Endocrinologist. 1994, 4, N 1, 44-55.
 34. Sklar Ch.A., Constine L.S. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy //Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1995, 31, N 5, 1113-1121.
 35. Brauner R., Rappaport R. Complications endocriniennes de l'irradiation cranienne //Sem. Hop. Paris. 1990, 66, N 14, 769-774.
 36. Bajorunas D.R., Ghavimi F., Jereb B., Sonenberg M. Endocrine sequelae of antineoplastic therapy in childhood head and neck malignancies //J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980, 50, N 2, 329-335.
 37. Avizonis V.N., Fuller D.B., Thompson J.W. et al. Late effects following central nervous system radiation in a pediatric population //Neuropediatrics. 1992, 23, N 5, 228-234.
 38. Brauner R., Czernichow P., Rappaport R. Croissance staturale apres irradiation du systeme nerveux central pour medulloblastome de la fosse posterieure. Analyse retrospective de 45 observations //Arch. fr. pediatr. 1985, 42, N 3, 219-223.
 39. Clayton P.E., Shalet S.M. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency //J. Pediatr. 1991, 118, N 2, 226-228.

40. Rappaport R., Brauner R. Endocrine disorders and growth after cranial radiation //Acta Paediatr. Jpn. 1988, 30 (suppl.), 55-60.
41. Darendeliler F., Livesey E.A., Hindmarsh P.C., Brook C.G.D. Growth and growth hormone secretion in children following treatment of brain tumours with radiotherapy //Acta Paediatr. Scand. 1990, 79, N 10, 950-956.
42. Lam K.S., Tse V.K., Wang C. et al. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function //J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 64, N 3, 418-424.
43. Lam K.S., Ho J.H., Lee A.W. et al. Symptomatic hypothalamic-pituitary dysfunction in nasopharyngeal carcinoma patients following radiation therapy: a retrospective study //Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys. 1987, 13, N 9, 1343-1350.
44. Chen M.Sh., Lin F.-J., Huang M.-J. et al. Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation //Jpn. J. Clin. Oncol. 1989, 19, N 3, 265-270.
45. Huang T.S., Huang S.C., Hsu M.M. A prospective study of hypothalamus pituitary function after cranial irradiation with or without radiosensitizing chemotherapy //J. Endocrinol. Invest. 1994, 17, N 8, 615-623.
46. Littlely M.D., Shalet S.M., Beardwell C.G. et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent //Clin. Endocrinol. 1989, 31, N 3, 363-373.
47. Shalet S.M., Didi M., Ogilvy-Stuart A.L. et al. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation (review) //Clin. Endocrinol. 1995, 42, N 4, 333-339.
48. Leiper A.D., Stanhope R., Lau T. et al. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function //Br.J.Haematol. 1987, 67, N 4, 419-426.
49. Ogilvy-Stuart A.L., Clayton P.E., Shalet S.M. Cranial irradiation and early puberty //J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, 78, N 6, 1282-1286.
50. Brauner R. Hypothalamo-pituitary function after therapy for cancer //Ann. d'Endocrinologie. 1995, 56, N 2, 127-131.
51. Rappaport R., Brauner R., Czernichow P. et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors//J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, 54, N 6, 1164-1168.
52. Littlely M.D., Shalet S.M., Beardwell C.G. Radiation and the hypothalamic-pituitary axis //In: Gutin P.H., Leibel S.A., Sneline G.E. Radiation injury to the nervous system. New York, Raven Press, 1991, 303-324.
53. Adams W.H., Harper J.A., Riffmaster R.S., Grimson R.C. Pituitary tumors following fallout radiation exposure //JAMA. 1984, 252, N 5, 664-666.
54. Otake M., Fujikoshi Y., Funamoto S., Schull W.J. Evidence of radiation-induced reduction of height and body weight from repeated measurements of adults exposed in childhood to the atomic bombs //Radiat. Res. 1994, 140, 112-122.
55. 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.
56. Коваленко А.Н., Сушко В.А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом нейроциркуляторной дистонии //Терап. архив. 1993, N 2, 58-62.
57. Ляско Л.И., Сушкевич Г.Н., Цыб А.Ф. и др. Динамика содержания гормонов гипофиза, нейропептидов и нейромедиаторов у ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы. Попытка коррекции хлореллой E-25 //Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1994, N 4, 22-25.
58. 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.
59. Хижняк О.О. Особливості нейрогормонального статусу хлопців, постраждалих внаслідок аварії на Чернобыльській АЕС, на етапах статевого дозрівання. Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1996, 19 с.

60. Пономаренко В.М. Состояние здоровья детей до 14 лет, проживающих в зоне длительного поставарийного воздействия малых доз ионизирующего излучения //Врачеб. дело. 1995, N 5-6, 12-15.

Влияние неионизирующего излучения на гипоталамо-гипофизарную систему (обзор литературы)

Т.П.Безверхая, Н.П.Корнюшенко

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

Обобщены результаты изучения влияния ионизирующего излучения на гипоталамус и гипофиз у экспериментальных животных и людей. Приведены данные о нарушениях в гипоталамо-гипофизарной системе при лучевой терапии опухолей в области черепа, лица и шеи, а также при облучении всего тела. Представлены данные об отдаленных последствиях действия радиации на гипоталамо-гипофизарный комплекс у лиц, пострадавших от атомного оружия и аварии на Чернобыльской АЭС.

The effect of ionizing radiation on hypothalamic-pituitary system (a review)

T.P.Bezverkhaya, N.P.Kornushenko

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

The results of the hypothalamic and pituitary exposure to ionizing radiation in experimental animals and human subjects are summed up. Disorders in the hypothalamic-pituitary system following radiation therapy of cranial, facial and neck tumours and after whole-body irradiation are reported. Long-term effects of radiation on hypothalamic-pituitary complex in atomic bomb survivors and those exposed to radiation during the Chernobyl accident are considered.

ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (обзор литературы и собственные данные)

Б.Н.Маньковский

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

Поражение центральной нервной системы является одним из малоисследованных осложнений сахарного диабета. В статье рассматриваются различные клинические формы центральной нейропатии. Приводятся результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению механизмов развития острых и хронических нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом. Отдельно рассматриваются клинические проявления хронических форм диабетической центральной нейропатии, таких как неврозоподобные состояния и диабетическая энцефалопатия. Обсуждаются механизмы, лежащие в основе развития указанных нарушений функционирования центральной нервной системы при сахарном диабете, - морфологические, метаболические нарушения в ткани головного мозга, поражение крупных и мелких церебральных сосудов. Приведены результаты изучения функционального состояния головного мозга у больных сахарным диабетом. Предлагаются подходы для проведения комплексной терапии больных с явлениями диабетической центральной нейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая центральная нейропатия, диабетическая энцефалопатия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, мозговой кровоток.

В течение длительного времени в литературе отрицалась возможность поражения головного мозга при сахарном диабете. Вместе с тем, в настоящее время накоплено большое количество экспериментальных и клинических наблюдений, позволяющих охарактеризовать особенности поражения центральной нервной системы у больных сахарным диабетом. По классификации В.М. Прихожана [1], поражения головного и спинного мозга рассматриваются как центральная нейропатия и соответственно разделяются на следующие группы: нарушения функции центральной нервной системы при острых коматозных состояниях, острых нарушениях мозгового кровообращения; подострые нарушения деятельности головного мозга при почечной недостаточности (уремии); неврозоподобные (психопатоподобные) состояния; диабетическая энцефалопатия; диабетическая миелопатия. В данной статье нам представляется целесообразным рассмотреть особенности нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом и хронические проявления центральной нейропатии.

Нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете

Как установлено многими эпидемиологическими исследованиями, сахарный диабет является одним из ведущих факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения. В недавно опубликованном крупном исследовании, проведенном в Швеции и охватывающем популяцию количеством 241 тысяча человек возрастом 35-74 года (наблюдения проводили в течение 8 лет), риск развития нарушений мозгового кровообращения, непосредственно обусловленных наличием у больных сахарного диабета, составил 18% у мужчин и 22% у женщин [2]. Несколькими эпидемиологическими исследованиями доказано, что заболеваемость

инсультом в 2 - 3,5 раза выше у больных сахарным диабетом по сравнению с этим показателем у лиц без диабета. Вместе с тем при сахарном диабете увеличивается риск развития ишемического инфаркта головного мозга, в то время как частота геморрагического инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения не отличается от таковой в общей популяции. Так, при длительном проспективном исследовании было отмечено, что заболеваемость ишемическим инсультом у больных сахарным диабетом составила 62,3 на 1000 человек, в то время как у лиц без диабета она равнялась 32,7 на 1000 человек в течение 12 лет наблюдения [3]. Установлено, что сахарный диабет является фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения независимо от наличия других факторов риска, в частности таких, как артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, частота которых также значительно повышена при сахарном диабете [2].

В то же время течение ишемического инсульта у больных сахарным диабетом отличается значительно большей тяжестью, худшим исходом, более высокой смертностью и инвалидностью по сравнению с его клиникой у лиц, не страдающих этим заболеванием [4]. Так, в одном исследовании частота смертельных исходов при инсульте составила 28% у больных сахарным диабетом и 15% у лиц без него [5]. При этом у больных сахарным диабетом отмечается высокая частота развития повторных нарушений мозгового кровообращения, что в свою очередь приводит к худшему течению и исходу заболевания. Ученые США пришли к заключению, что риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения после первого инсульта у больных сахарным диабетом повышен в 5,6 раз по сравнению с подобным риском у людей, перенесших инсульт, но не страдающих сахарным диабетом [6].

Весьма дискуссионным остается вопрос о роли гипергликемии как прогностического фактора в течении инсульта как у больных сахарным диабетом, так и не страдающих им. Гипергликемия, весьма часто встречающаяся при остром инсульте, с одной стороны, может быть проявлением ранее недиагностированного сахарного диабета, а, с другой, может быть обусловлена стрессорными факторами, сопровождающими развитие инсульта. Частота сахарного диабета, который выявляют только при развитии инсульта, достаточно высока и составляет, по данным разных авторов, учитывающих уровень гликозилированного гемоглобина, от 6 до 42 % [7]. Вместе с тем установлена тесная корреляционная взаимосвязь между тяжестью течения и исходом инсульта, с одной стороны, и уровнем глюкозы крови при госпитализации больных, с другой [8]. Не имеется, однако, ответа на вопрос, является гипергликемия независимым фактором риска ухудшения течения нарушений мозгового кровообращения или только отражает тяжесть течения развившегося инсульта, его размер и локализацию. Решение данного вопроса представляется важным с практической точки зрения, поскольку определяет необходимость достижения нормогликемии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

В ряде экспериментальных исследований последних лет с использованием современных методов (позитронная эмиссионная томография, ядерно-магнитная спектроскопия и др.) изучали патогенетические механизмы, лежащие в основе отрицательного влияния сахарного диабета на течение острых нарушений мозгового кровообращения. Найдено, что гипергликемия приводит к увеличению размера инфаркта головного мозга, однако только в тех регионах мозга, в которых сохранены коллатеральное кровообращение и соответственно возможность доставки глюкозы в пораженные области [9]. При исследовании биохимических сдвигов, развивающихся при экспериментальной ишемии у животных на фоне гипергликемии, по сравнению с животными с нормальным уровнем глюкозы в крови, было установлено следующее: более высокий уровень содержания молочной кислоты в ткани головного мозга, снижение скорости аэробного метаболизма глюкозы, более выраженные нарушения электролитного обмена в мозге и транс-

порта веществ через гемато-энцефалический барьер мозга [7]. Указанные сдвиги могут играть роль в ухудшении течения мозговой ишемии при сахарном диабете.

Чрезвычайно актуальным в настоящее время является вопрос о значении поддержания строгой компенсации метаболических нарушений, обусловленных сахарным диабетом, для профилактики развития и лечения нарушений мозгового кровообращения. При эпидемиологическом обследовании 411 больных сахарным диабетом II-го типа, которые наблюдались в течение 7 лет, показано, что уровень глюкозы натощак коррелировал с показателем смертности больных от сердечно-сосудистых заболеваний и являлся существенным и независимым фактором риска развития макроангиопатий, включая нарушения мозгового кровообращения [10]. Однако, с одной стороны, необходимо проведение дополнительных исследований для получения окончательного ответа на вопрос о возможности профилактики цереброваскулярных расстройств при сахарном диабете путем поддержания строгой компенсации метаболических нарушений. С другой стороны, в ряде исследований на животных с экспериментальной мозговой ишемией показано, что назначение инсулина, приводя к нормализации уровня сахара крови, способствует уменьшению объема инфаркта мозга, неврологического дефицита и улучшению исхода ишемии [11]. Вместе с тем следует отметить, что нет данных о влиянии нормогликемии на течение развившегося нарушения мозгового кровообращения у людей. Учитывая особую осторожность, необходимую при коррекции показателей гликемии у лиц с сосудистыми нарушениями и опасность развития гипогликемических состояний у них следует подчеркнуть, что перенос результатов экспериментальных исследований в клиническую практику ведения больных с нарушениями мозгового кровообращения не может быть механическим и требует тщательной проверки в условиях клиники.

Хронические проявления диабетической центральной нейропатии

Хронические нарушения функции центральной нервной системы у больных сахарным диабетом обычно проявляются в форме так называемых неврозоподобных состояний и диабетической энцефалопатии, в основе которых лежит сочетание метаболических и сосудистых повреждений головного мозга. Данные формы центральной нейропатии являются достаточно частым осложнением сахарного диабета. По нашим данным, полученным при проведении обследования 1020 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко, частота данного осложнения составляла 31.4%. При этом было отмечено, что частота поражения головного мозга нарастала с увеличением возраста больных и длительности заболевания.

Неврозоподобные состояния (или церебрастенический синдром) встречаются наиболее часто и клинически проявляются следующими симптомами: головная боль, эмоциональная лабильность, расстройство сна, снижение памяти. При этом выделяется ряд синдромов: неврастенический (гипер- и гипостеническая формы), астено-депрессивный, навязчивых состояний, астено-ипохондрический, истероидных реакций. Каждый из них характеризуется клиническими особенностями. Наиболее часто встречается неврастенический синдром. Энцефалопатия при сахарном диабете наблюдается несколько реже и характеризуется развитием стойкой органической церебральной патологии с соответствующими клиническими признаками и изменениями в неврологическом статусе. Больные с явлениями энцефалопатии предъявляют постоянные жалобы на выраженную головную боль, снижение памяти, ощущение шума в ушах и голове, резкое ухудшение сна, головокружение. При неврологическом исследовании у данной категории пациентов часто выявляют различные микроочаговые симптомы, такие как симптом орального автоматизма, горизонтальный нистагм, центральный парез лицевого и подъязычного нервов и другие, свидетельствующие о развитии органического поражения головного мозга. В развитии диабетической энцефалопатии играют роль дли-

тельность течения заболевания, лабильность его, наличие микро- и макроангиопатий.

В настоящее время многие звенья патогенеза центральной нейропатии при сахарном диабете остаются недостаточно изученными. В ряде работ выявлены определенные морфологические изменения головного мозга больных сахарным диабетом - фиброз мозговых оболочек, псевдокальциноз, выраженные диффузные изменения белого и серого вещества мозга, затрагивающие ствол, мозжечок, базальные ганглии, кору больших полушарий и другие участки мозга [12]. При этом следует отметить, что у данных больных в анамнезе отмечались длительное течение диабета (более 30 лет) и выраженные сосудистые нарушения. В эксперименте у животных с сахарным диабетом после 1 года болезни выявлено уменьшение как массы мозга в целом, так и объема новой коры. При этом отмечено существенное уменьшение числа нейронов коры, диспропорциональное уменьшение плотности капилляров [13].

Большой интерес представляют данные об изменении обмена веществ в ткани головного мозга при сахарном диабете. В настоящее время опровергнут долгое время господствовавший взгляд об интактности метаболических процессов в головном мозге при сахарном диабете, поскольку транспорт глюкозы в мозг является инсулиннезависимым. Показано, что при сахарном диабете отношение уровня глюкозы в мозге к уровню глюкозы в плазме крови повышено, что свидетельствует о том, что даже в условиях нормогликемии количество глюкозы в ткани мозга повышено [14]. В то же время транспорт глюкозы, электролитов и аминокислот через гемато-энцефалический барьер при сахарном диабете нарушен [14]. Интересными представляются данные о снижении активности Na^+K^+ -АТФазы в центральной нервной системе животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом [15]. Это снижение позволяет предположить возможную общность процессов патогенеза поражений центральной и периферической нервной системы.

Важное место в развитии поражений головного мозга, несомненно, принадлежит такому частому осложнению инсулинотерапии, как гипогликемия. Известно, что частые и глубокие гипогликемические состояния приводят к выраженному и постоянному нарушению деятельности головного мозга с формированием диабетической энцефалопатии. При этом сначала поражаются филогенетически наиболее молодые участки мозга - кора больших полушарий и гиппокамп, что неблагоприятно сказывается на интеллектуальных возможностях пациентов [16].

В ряде экспериментальных исследований выявлены определенные изменения нейромедиаторного обмена в головном мозге. Так, отмечены уменьшение синтеза и высвобождения ацетилхолина, увеличение содержания норадреналина, снижение обмена серотонина, увеличение содержания дофамина при одновременном снижении дофаминэргической нейрональной активности [14]. Представляется вероятным, что нарушение обмена нейромедиаторов может играть роль в патогенезе церебральных расстройств при сахарном диабете, особенно таких, как аффективные расстройства и другие нарушения психической сферы.

У больных сахарным диабетом часто наблюдается хроническое нарушение мозгового кровообращения, что также может приводить к развитию диабетической нейропатии и энцефалопатии (ангиопатической формы). В основе данных нарушений могут лежать поражения церебральных сосудов, снижение мозгового кровотока, нарушения механизмов регуляции церебральной гемодинамики, изменения реологических свойств крови [17]. Показано, что частота гемодинамически значимого (более 50%) стеноза крупных сонных артерий существенно повышена у больных сахарным диабетом. Так, стеноз сонных артерий наблюдался у 8,2% больных сахарным диабетом и 0,7% у лиц такого же возраста без диабета [18]. При этом была выявлена корреляционная взаимосвязь между степенью выраженности стеноза сонных артерий и возрастом больных, уровнем холестерина в крови, курением и показателями артериального давления. По всей видимости, большая

частота стеноза сонных артерий является отражением атеросклероза крупных сосудов, раннее развитие и большая выраженность которого характерны для больных сахарным диабетом [17].

Представляют интерес сведения о развитии специфических диабетических поражений мелких сосудов головного мозга по типу церебральной микроангиопатии. Отмечены резкое утолщение, расщепление, гомогенизация, появление мелкозернистости базальной мембраны капилляров; сужение просвета микрососудов в результате некроза эндотелиальных клеток и выбухания цитоплазмы эндотелиоцитов [19]. Подобные ультраструктурные изменения характерны и для микрососудов периферических нервов, сетчатки и других тканей.

Таким образом, изменения сосудистого русла у больных сахарным диабетом представляют собой сочетание специфических диабетических микроангиопатий и раннего выраженного атеросклероза крупных церебральных сосудов и являются особой формой поражения сосудов головного мозга (диабетическая церебральная ангиопатия).

В патогенезе церебральных сосудистых нарушений важным представляется сочетание нарушений мозгового кровотока и цереброваскулярной реактивности. Снижение скорости регионарного мозгового кровотока было выявлено у больных сахарным диабетом как молодого, так и пожилого возрастов по сравнению с показателями лиц без диабета аналогичных возрастных групп [20]. С другой стороны, снижение скорости кровотока в мозге было отмечено также и у животных как с острой, так и хронической гипергликемией [21].

Нами проведено исследование скорости регионарного мозгового кровотока у больных сахарным диабетом разных возрастных групп и здоровых лиц аналогичного возраста с использованием метода определения мозгового кровотока по клиренсу радиоактивного ксенона. При этом выявлено существенное снижение скорости кровотока в большинстве исследованных регионов головного мозга у лиц как молодого, так и пожилого возраста (табл.). Данные результаты могут свидетельствовать о развитии нарушений церебральной гемодинамики у больных диабетом, которые, в свою очередь, могут лежать в основе формирования центральной нейропатии. Выраженные сдвиги цереброваскулярной реактивности при длительно текущем сахарном диабете установлены как в клинике, так и в эксперименте. При этом выявлено нарушение физиологических реакций мозгового кровообращения в ответ на изменение артериального давления, гипоксию, гиперкапнию и гипогликемию [22]. Нарушение ответа на гипогликемию в виде

Регионарный мозговой кровоток у больных сахарным диабетом и у здоровых лиц разного возраста

Скорость мозгового кровотока в разных областях головного мозга (мл/100 г в 1 мин)

Контингент обследованных лиц	Статистические параметры	Левая затылочная	Правая затылочная	Левая лобная	Правая лобная	Левая височная	Правая височная
Больные	М	56,4*	52,6**	52,8**	52,2**	54,2**	54,4**
18-39 лет	m	1,35	1,73	2,36	2,19	1,92	1,42
Здоровые	М	59,9	58,9	65,1	64,8	60,7	59,6
18-39 лет	m	1,10	1,53	1,28	1,05	1,10	1,18
Больные	М	53,7	49,8*	58,4	56,4	55,5	52,8*
40-59 лет	m	2,37	1,33	3,16	2,87	2,81	2,28
Здоровые	М	54,4	54,0	54,3	53,2	55,4	58,9
40-59 лет	m	1,09	1,57	2,26	1,71	1,80	1,88
Больные	М	51,6	45,4*	47,1*	51,4	45,1	46,8
60-74 лет	m	1,87	1,78	1,65	3,41	1,60	1,80
Здоровые	М	49,8	51,7	52,8	49,4	48,6	50,1
60-74 лет	m	2,04	1,60	1,64	1,45	1,40	1,86

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

усиления мозгового кровотока может быть также одним из факторов, объясняющих высокую ранимость головного мозга при гипогликемии у больных сахарным диабетом.

Несомненно, следует отметить, что в развитии и прогрессировании церебральной патологии важное место занимает артериальная гипертензия, частота которой значительно повышена у больных сахарным диабетом.

Таким образом, мы можем констатировать, что в поражении головного мозга у больных сахарным диабетом играет роль комплекс метаболических и сосудистых нарушений, каждое из которых вносит свой вклад в развитие патологии центральной нервной системы.

Диагноз диабетической центральной нейропатии обычно ставят на основании данных клинического обследования больного с учетом характерных жалоб и анамнеза, соответствующих изменений, выявляемых при неврологическом осмотре. Вместе с тем для диагностики поражения центральной нервной системы применяют также инструментальные методы исследования функционального состояния головного мозга. Нами проведено исследование показателей биоэлектрической активности головного мозга у больных сахарным диабетом разного возраста с использованием метода электроэнцефалографии и автоматического частотно-интегративного анализа электроэнцефалограмм. В результате проведенных исследований установлены существенные сдвиги показателей биоэлектрической активности головного мозга у больных сахарным диабетом. Эти изменения проявлялись в виде сдвига соотношения выраженности основных ритмов энцефалограммы с большим преобладанием ритмов медленной части спектра (дельта- и тета-волн) и соответствующего уменьшения интенсивности основного ритма - альфа. При этом отмечено, что указанные нарушения были в большей степени выражены при длительном течении диабета (свыше 10-20 лет) и наличии сосудистых осложнений, в частности таких, как ретино- и нефропатия.

Нами также проведен сравнительный анализ латентно-амплитудных параметров показателей зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга у больных сахарным диабетом без явных клинических признаков поражения головного мозга и здоровых лиц. Данный метод позволяет выявить поражение центральной нервной системы на ранних субклинических стадиях развития. Выявлено значительное удлинение латентного времени основных пиков зрительных и соматосенсорных потенциалов головного мозга у больных сахарным диабетом по сравнению с соответствующими показателями у здоровых лиц. Данные изменения отражают замедление процессов проведения и переработки афферентной информации в системе зрительного и соматосенсорного анализаторов и указывают на наличие изменений функционирования центральной нервной системы у больных сахарным диабетом без клинических признаков центральной нейропатии, то есть на возможность развития субклинических форм данного осложнения.

Таким образом, применение объективных методов оценки функционального состояния центральной нервной системы позволяет глубже охарактеризовать развитие центральной нейропатии и может быть использовано для диагностики поражения головного мозга при сахарном диабете, в том числе и его субклинических форм.

Лечение диабетической центральной нейропатии должно быть комплексным и основываться на всестороннем анализе причин данного осложнения и оценке состояния кровообращения мозга. Необходимыми являются достижение оптимального метаболического контроля и максимальное предотвращение развития гипогликемических состояний. Уменьшение риска гипогликемий особенно важно при лечении больных пожилого возраста и лиц с выраженной сосудистой патологией. Важнейшим условием успешной терапии является нормализация артериального давления путем подбора соответствующих гипотензивных препаратов. Для

уменьшения симптомов центральной нейропатии применяют препараты, улучшающие метаболические процессы в головном мозге. Рекомендуются периодические (2-3 раза в год) курсы лечения ноотропиллом (пирацетам), аминалоном в течение 1-2 мес. Важным элементом лечения является также назначение вазоактивных препаратов, улучшающих мозговое кровообращение. Подобные средства особенно показаны лицам с признаками расстройства мозгового кровообращения. С этой целью возможно применение трентала, сермиона, кавинтона, циннаризина. Данные средства назначают парентерально в течение 15-20 дней с последующим приемом внутрь в течение 1-2 мес. (2-3 раза в год). Для профилактики развития острых нарушений мозгового кровообращения широко применяют аспирин (по 162,5 - 250 мг раз в сутки после еды). Людям молодого возраста без явных нарушений мозгового кровообращения и артериальной гипертензии возможно назначение физиотерапевтических методов лечения, таких как гальванизация, ванны, массаж, а также иглорефлексотерапии, что благотворно влияет на функциональное состояние центральной нервной системы и способствует уменьшению проявлений диабетической центральной нейропатии.

Применение современных методов диагностики и лечения диабетической центральной нейропатии позволяет выявить данное осложнение сахарного диабета на ранних стадиях и провести эффективную терапию.

Литература

1. Прихожан В.М. Классификация диабетической невропатии// Пробл. эндокринол. 1987, № 3, 79-85.
2. Stegmayr B., Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective// Diabetologia. 1995, 38, 1061-1068
3. Abbott R.D., Donahue R.P., MacMahon S.W. et al. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program// JAMA. 1987, 257, 949-952.
4. Olsson T., Viitanen M., Asplund K. et al. Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study// Diabetologia. 1990, 33, 244-249.
5. Littner F., Asplund K., Eriksson S. et al. Clinical characteristics in diabetic stroke patients// Diabete Metab. 1988, 14, 15-19.
6. Alter M., Friday G., Sobel E., Lai S.M. The Lenign Valley Recurent Stroke Study : description of design and methods// Neuroepidemiology. 1993, 12, 241-248.
7. Biller J., Love B.B. Diabetes and stroke// Med Clin North Am. 1993, 77, 95-110.
8. Davalos A., Cendra E., Ternel J. et al. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis// Neurology. 1990, 40, 1865-1869.
9. Prado R., Ginsberg M.D., Dietrich W.D. et al. Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories// J Cereb Blood Flow Metab. 1988, 8, 186-192.
10. Andersson D.K.G. Long-term glycemc control relates to mortality in NIDDM// Diabetologia. 1994, 37, A 156.
11. Warner D.S., Gionet T.X., Todd M.M., McAlister A.M. Insulin-induced normoglycemia improves ischemic outcome in hyperglycemic rats// Stroke. 1992, 23, 1775-1781.
12. Reske-Nielsen E., Lundback K., Rafaelsen O.J. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. I. Diabetic encephalopathy// Diabetologia. 1965, 1, 233-241.
13. Bestetti G.E., Boujon C.E., Reymond M.S., Rossi G.L. Functional and morphological changes in mediobasal hypothalamus of streptozotocin-induced diabetic rats: in vitro study of LHRH release// Diabetes. 1989, 38, 471-476.
14. Biessels G.J., Kappelle A.C., Bravenboer B. et al. Cerebral function in diabetes mellitus// Diabetologia. 1994, 37, 643-650.
15. Leong S.F., Leung T.K.C. Diabetes induced by streptozotocin causes reduced Na^+ , K^+ -ATPase in the brain// Neurochem Res. 1991, 16, 1161-1165.

16. Auer R.N., Anderson L.G. Hypoglycemic brain damage: effect of a dihydropyridine calcium channel antagonist in rats// *Diabetologia*. 1996, **39**, 129-134.
17. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989, 288 с.
18. Chan A., Beach K.W., Martin D.C., Strandness Jr. D.E. Carotid artery disease in NIDDM patients// *Diabetes Care*. 1983, **6**, 562-569.
19. Moore S.A., Bohlen H.G., Miller B.G., Evan A.P. Cellular and vessel wall morphology of cerebral cortical arterioles after short-term diabetes in adult rats// *Blood Vessels*. 1985, **22**, 265-277.
20. Wakisaka M., Nagamashi S., Inoue K. et al. Reduced regional cerebral blood flow in aged noninsulin-dependent diabetic patients with no history of cerebrovascular disease: evaluation by N-isopropyl-1231-p-iodoamphetamine with single-photon emission computed tomography// *J Diabetes Complications*. 1990, **4**, 170-174.
21. Duckrow R.B. Effect of hemodilution on regional cerebral blood flow during chronic hyperglycemia in rats// *Stroke*. 1990, **21**, 1072-1076.
22. Rodriguez G., Nobili F.D., Celestino M.A. et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in IDDM// *Diabetes Care*. 1993, **16**, 462-468.

Захворювання центральної нервової системи у хворих на цукровий діабет (огляд літератури та результати власних досліджень)

Б.М. Маньковський

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

Ураження центральної нервової системи є маловивченим ускладненням цукрового діабету. У праці розглянуто різні клінічні прояви центральної нейропатії. Наведено результати епідеміологічних, клінічних та експериментальних досліджень, присвячених вивченню механізмів розвитку гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет. Особливо розглянуто клінічні прояви хронічних форм діабетичної центральної нейропатії, зокрема неврозоподібні стани та діабетичну енцефалопатію. Охарактеризовано механізми, які лежать в основі розвитку вказаних порушень функціонування центральної нервової системи при цукровому діабеті, - морфологічні, метаболічні порушення тканини головного мозку, ураження церебральних судин різного діаметра. Наведено результати досліджень функціонального стану центральної нервової системи у хворих на цукровий діабет. Запропоновано підходи до комплексної терапії хворих з проявами діабетичної центральної нейропатії.

The damage of the central nervous system in patients with diabetes mellitus (review of literature and original data).

B.N. Mankovsky

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

The damage of the central nervous system in patients with diabetes mellitus is often overlooked. Different syndromes of diabetic central neuropathy are discussed. The results of epidemiological, experimental and clinical studies regarding investigations of mechanisms underlying the development of acute and chronic cerebrovascular disorders in diabetic patients are reviewed. Clinical manifestations of chronic central neuropathy such as diabetic encephalopathy and neurosis-like disorders are described. Different mechanisms may play a role in the pathogenesis of impairment of the central nervous system functioning. Morphological, biochemical changes of the brain tissue, damage of small and large cerebral vessels may contribute to the development of central neuropathy in diabetes mellitus. The results of the investigation of bioelectrical activity and evoked potentials in patients with diabetes are discussed. The approaches to the treatment of patients suffering from different forms of central neuropathy are proposed.

Короткі повідомлення

УДК:616.441-006.6-089.87:617.533

СПОСІБ ТИРЕОЇДЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

І.В.Комісаренко, С.Й.Рибаков, А.Є.Коваленко, О.Г.Лисенко, Б.Б.Гуда

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

Актуальність проблеми пошуку оптимальних методів лікування раку щитовидної залози обумовлена значним збільшенням цієї групи хворих після аварії на Чорнобильській АЕС. За період з 1989 до 1995 р. частота випадків захворювань на рак щитовидної залози дітей та підлітків в Україні збільшилася у 10 разів.

Розробка нових видів операцій на щитовидній залозі спрямована на пошук методів лікування, що поєднують у собі онкологічну радикальність втручання з профілактикою таких післяопераційних ускладнень, як гіпаратиреоз та пошкодження поворотних гортанних нервів. Науково-практична розробка ведеться у двох напрямках. По-перше, шляхом введення в клінічну практику прогресивних технічних методів (лазерна хірургія, кріохірургія, високочастотна електрохірургія та ін.). По-друге, шляхом використання оптимальної техніки хірургічного втручання на щитовидній залозі.

Відомо, що основним методом впливу на тканини у тиреоїдній хірургії досі залишається скальпель [1,2]. Застосування інших фізичних методів хірургічного втручання на щитовидній залозі обмежено у зв'язку з анатомічними та фізіологічними особливостями цього органа [3], хоч є повідомлення про використання лазерного скальпеля при подібних операціях [4,5]. Операції виконувались на лазерних приладах "Ромашка-1" та "Ромашка-2". Авторами помічено, що застосування методу дозволило уникнути значної крововтрати під час операції, зменшити кількість синтетичних лігатур в рані, скоротити час втручання. Однак цей метод має недоліки. Зокрема, через складність точно фокусувати лазерний пучок (не менш 1,5мм), обмежене його використання при екстрафасціальній тиреоїдектомії. Застосування лазерного скальпеля не може забезпечити повного гемостазу в ділянці кукси щитовидної залози, через що потрібно перев'язувати артерії щитовидної залози до виділення органа, підвищуючи ризик таких післяопераційних ускладнень, як гіпаратиреоз та ларингальний парез.

Техніка оперативного втручання на щитовидній залозі має кілька різних підходів. Відомі у тиреоїдній хірургії методи субфасціальних операцій на щитовидній залозі не виправдали себе через недостатній рівень онкологічної радикальності у разі лікування злоякісних новоутворень щитовидної залози, що визнається навіть їх авторами [6].

Відомий метод тиреоїдектомії при раку щитовидної залози з виконанням операції за екстрафасціальною методикою [7]. Метод полягає в тому,

що з метою запобігання можливому поширенню пухлинних елементів найбільш раціонально відразу перев'язати на протязі верхні й нижні артерії та вени щитовидної залози. Поворотні нерви виділяють під контролем зору у процесі мобілізації щитовидної залози. При клінічному застосуванні методу стійкий парез гортані спостерігається у 5,9% і стійкий гіпаратиреоз - у 3,5% спостережень. Післяопераційна летальність становила 0,7%, кількість рецидивів - 0,3%. Метод досить ефективний з точки зору онкологічної радикальності, бо тиреоїдектомію виконують із зовнішньою капсулою. Недоліком його є досить велика кількість післяопераційних ускладнень, бо виконання операції за екстрафасціальною методикою збільшує ризик пошкодження поворотних нервів, а перев'язка загального стовбура нижньої щитовидної артерії на протязі часто призводить до порушення кровозабезпечення прищитовидних залоз, спричиняючи розвиток гіпаратиреозу.

Одним із варіантів екстрафасціальної тиреоїдектомії є операція при диференційованій тиреоїдній карциномі, відома в іноземній літературі під назвою "near-total thyroidektomy" [8]. У цьому випадку з метою профілактики післяопераційних ускладнень залишають невелику частину тканини щитовидної залози із збереженою задньою капсулою та прищитовидними залозами, яка у подальшому підлягає радіоїдній абляції. Операція ефективна щодо запобігання тяжким ускладненням, але обмежена у своїй радикальності, її можна використовувати тільки при малопоширених високодиференційованих формах раку.

Запропоновано метод радикального хірургічного втручання на щитовидній залозі із збереженням кровопостачання прищитовидних залоз [9]. Авторами модифіковано методику екстрафасціальної операції на щитовидній залозі із збереженням васкуляризації прищитовидних залоз, в основу якої покладено методику перев'язки нижньої щитовидної артерії безпосередньо біля капсули щитовидної залози, а не на її протязі. Клінічне застосування методу дозволило зменшити кількість випадків транзиторного гіпаратиреозу до 18% і постійного гіпаратиреозу - до 2,8% спостережень. Метод зберігає достатню онкологічну радикальність, тому що всю щитовидну залозу видаляють екстрафасціально. Він дозволяє значно знизити кількість післяопераційних ускладнень, насамперед гіпаратиреозу. Однак запропонований метод має кілька недоліків. Щитовидну залозу видаляють повністю разом із зовнішньою капсулою, а запропонована авторами перев'язка нижньої щитовидної артерії або її розгалужень відбувається до їх вступу у зовнішню капсулу щитовидної залози. Тому метод не у всіх випадках дозволяє зберегти васкуляризацію прищитовидних залоз, розташованих між листками зовнішньої та внутрішньої капсул щитовидної залози. До недоліків методу потрібно зарахувати також технічну складність його виконання, що підкреслюється самими авторами.

Тридцятирічний досвід праці хірургічного відділу Інституту в галузі тиреоїдної хірургії дозволив розробити та запровадити у клінічну практику спосіб радикальної тиреоїдектомії при раку щитовидної залози із застосуванням аблятичної діатермоелектроексцизії, який дозволяє досягти як високої онкологічної радикальності, так і зниження кількості післяопераційних ускладнень [10]. Суть методу полягає у використанні дії високочастотного струму на тканину з різним ступенем інтенсивності за-

лежно від етапів тиреоїдектомії, яку виконують за екстрафасціальною методикою.

Спосіб лікування раку щитовидної залози шляхом радикальної тиреоїдектомії з використанням екстрафасціальної техніки виділення щитовидної залози відрізняється тим, що оперативне втручання виконують із збереженням зовнішнього листка її капсули у зоні розташування прищитовидних залоз та поворотних гортаних нервів. При цьому використовують дію високочастотного струму на тканину з частотою 515кГц та потужністю від 30 до 60Вт.

Запропонований метод дозволяє досягти мінімальної травматизації прищитовидних залоз та поворотних нервів і зменшує до мінімуму можливість таких післяопераційних ускладнень, як гіпаратиреоз та парез гортані. Запропонована техніка оперативного втручання разом із використанням для виділення щитовидної залози високочастотного струму дозволяє досягти необхідної радикальності та абластичності операції. Доведено, що оптимальний режим потужності струму перебуває у межах від 30 до 60Вт. Застосування потужності струму у 60Вт дозволяє досягти найбільшої зони коагуляції тканини, яку розтинають, що забезпечує абластичність операції у разі виділення всієї щитовидної залози. Струм потужністю понад 60Вт значною мірою пошкоджує сусідні тканини. Під час виділення щитовидної залози у зоні розташування прищитовидних залоз доцільно використовувати струм потужністю 30Вт, який дає незначний травматичний ефект на навколишні тканини. Потужність струму менша за 30Вт недостатня для проведення електророзтину та електрокоагуляції тканин. Використання високочастотного струму дозволяє уникнути геморагії тканин, накладання значної кількості лігатур, скорочує час виконання втручання, зменшує больовий синдром після операції.

Операцію виконують так.

Положення хворого - на спині з валиком під лопатками. Наркоз ендотрахеальний. Усі етапи операції виконують з використанням електроексцизії та електрокоагуляції тканин високочастотним струмом за допомогою апарата "Electrosurgery ESU-123" фірми "Aloka" з частотою струму 515кГц та потужністю 30-60Вт. 1-, 2-, 3-, 4-й етапи операції виконують при потужності струму 60Вт, 5-й етап - при потужності струму 30Вт.

1 етап. Розрізування шкіри шиї за методом Кохера з розширенням його за методом Мак-Вея та відділенням шкірно-підшкірно-фасціального клаптя верхнього краю рани.

2 етап. Перетин грудино-під'язикового та грудино-щитовидного м'язів, ревізія щитовидної залози, зон регіонарного лімфовідтоку та визначення об'єму оперативного втручання.

3 етап. Оголення трахеї шляхом перетину перешийка щитовидної залози.

4 етап. Поетапна мобілізація однієї з частин щитовидної залози екстрафасціально, починаючи з верхнього полюсу. Перев'язують судини невеликими порціями безпосередньо перед зовнішньою капсулою щитовидної залози. Вибір частки, з якої починається мобілізація, здійснюють індивідуально в залежності від характеру пошкодження. Після мобілізації частки, виведення її вперед та медіально оголюється задньо-бічна її поверхня. При цьому з'являється

можливість візуалізувати поворотні гортанні нерви та прищитовидні залози.

5 етап. Потім за умови мобілізації частки по задній поверхні у зоні розташування прищитовидних залоз та поворотних нервів виділення її відбувається субкапсулярно зі збереженням частини зовнішньої капсули щитовидної залози з прищитовидними залозами (без пошкодження її васкуляризації та розташованих під нею поворотних нервів).

6 етап. Завершується відділення мобілізованої частки щитовидної залози на рівні трахеї і вона видаляється.

7 етап. Аналогічно відбувається мобілізація та видалення контралатеральної частки щитовидної залози. Рану дренують гумовими смужками та зашивають.

Особливу цінність метод має у разі поширених форм раку, інвазії пухлини у тканини та органи, які її оточують, а також виконання модифікованої дисекції шиї.

За даним методом прооперовано 52 хворих з різними типами тиреоїдної карциноми. У більшості випадків були поширені форми раку. У 3,8 % хворих спостерігався стійкий парез гортані, у 1,92 % - стійкий гіпаратиреоз, що значно нижче від аналогічних даних з відомих джерел літератури.

Запропонований спосіб дозволив значно скоротити тривалість операції, запобігти кровоточивості тканин, значно зменшити кількість синтетичних лігатур, а отже - кількість інфекційних ускладнень.

Отримані наслідки дозволяють рекомендувати спосіб для запровадження в клінічній практиці.

Література

1. Брейдо И.С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. Л.: Медицина, 1970. 240 с.
2. Брейдо И.С. О хирургии щитовидной железы // Вестн. хирургии. 1989, N.3, 140-144.
3. Долецкий С.Я., Дабкин Р.Л., Ленюшкин А.И.. Высокочастотная электрохирургия. М.: Медицина, 1980. 199 с.
4. Мартино А.А., Кривихин В.Т., Суходулов А.М. Использование лазера при операциях на щитовидной железе // Вопросы эндокринологии: Респ. сб. науч. тр. М., 1989, 177-180.
5. Мартино А.А., Суходулов А.М., Пушкарев О.Г. Первый опыт применения лазерного скальпеля в хирургии щитовидной железы // Тез. Всесоюз. конф. по применению лазера в клинике и эксперименте. М., 1987, 92-94.
6. Мышкин К.И., Амирова Н.М. Выбор объема операции у больных раком щитовидной железы // Вопр. онкологии. 1991, N.2, 219-224.
7. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. М.: Медицина, 1984. 320 с.
8. Shan I.P. Differentiated thyroid cancer // Head and Neck Oncology, Ed. by H.J.G. Bloom et al. Raven Press, New York, 1986, p.313.
9. Демидов В.П., Ольшанский В.О., Савенок В.У., Воронежский И.Б. Профилактика гипопаратиреоза при операциях на щитовидной железе // Хирургия. 1984, N.6, 50-53.
10. Комісаренко І.В., Рибаків С.Й., Шептуха А.І., Коваленко А.Є., Ларін О.С. Спосіб лікування раку щитовидної залози. Патент на винахід N 6856 від 31 березня 1995 р.

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНИХ АНГІОПАТІЙ В УМОВАХ КУОРТУ МИРГОРОД

В.Д. Солониця, Л.П. Солониця

*Центральна районна лікарня м. Миргорода Полтавської обл., 315600
Миргород*

У центрі особливої уваги сучасної діабетології - судинні ускладнення цукрового діабету, які нерідко визначають працездатність хворих і прогноз недуги, а також тривалість життя хворого на цукровий діабет. Судинні ускладнення у хворих на цукровий діабет є причиною летальності у 60% випадків (Друга доповідь Комітету експертів ВООЗ по цукровому діабету, ВООЗ, Женева, 1981).

Частота уражень судин нижніх кінцівок, за даними різних авторів, складає від 8-9 до 80%. Це пояснюється тим, що одні автори враховують тільки виражені зміни, інші - і початкові прояви, виявлені нерідко тільки за допомогою інструментальних методів дослідження. Однією з причин зростання частоти судинних уражень є збільшення тривалості перебігу захворювання у міру поліпшення наслідків лікування цукрового діабету і зростання тривалості життя хворих.

У основі терапії діабетичних ангіопатій лежить оптимальна стабільна компенсація порушень, спричинених цукровим діабетом [1]. В той же час тільки компенсація не забезпечує нормалізації обміну речовин та усунення патогенетичних механізмів діабетичних ангіопатій [2]. Пошуки нових поєднань загального і місцевого впливу на організм хворого на цукровий діабет різноманітними фізичними чинниками [3] в умовах курорту Миргород спонукав нас до цих досліджень.

Під нашим наглядом протягом 5 років перебувало 296 хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет легкого та середнього ступеня тяжкості, які для лікування використовували цілющі чинники курорту Миргород. Діабетичні ангіопатії нижніх кінцівок виявлено у 125 пацієнтів (42,2%), у тому числі: у 67 (53,6%) чоловіків та 58 (46,4%) жінок. Цукровий діабет легкого ступеня був у 42 (33,6%) хворих, і середнього - у 83 (66,4%). За віком хворі розподілялися таким чином: до 40 років - 3 (2,4%), 41-50 років - 18 (14,4%), 51-60 років - 63 (50,4%), 61 рік і більше - 41 (32,8%). За тривалістю цукрового діабету до 1 року хворіли 10 (8%) пацієнтів, 1-5 років - 41 (32,8%), 6-10 років - 42 (33,6%) і понад 10 років - 32 (25,6%).

Встановлено діагноз ангіопатії нижніх кінцівок на підставі даних анамнезу у 16 (12,8%) хворих, на підставі скарг та результатів клінічного обстеження - у 109 (87,2%) хворих. Під час об'єктивного обстеження відзначалися зниження пульсації на стопах у 61 (48,8%) хворого, трофічні зміни на шкірі стоп і пальців стопи - у 18 (14,4%).

За допомогою інструментальних методів дослідження виявлено зміни на реоплетизограмі у 65 (52%) хворих, на термограмі нижніх кінцівок - у 72 (57,6%) хворих. Термографічне дослідження проводилося за допомогою тепловізора ІВЦ-0,1 "Радуга". Під час обстеження враховували температурні градієнти на рівнях стегно-гомілка і стегно - 1 палець стопи. У разі функціональних змін судин ніг різниця температури складала: стегно-гомілка - 0,2-1,0°C, стегно-1 палець стопи - 2,4-3,8°C. При органічній

стадії судинних уражень різниця температури складала: стегно-гомілка - 0,4-0,6°C, стегно - 1 палець стопи - 1,6-1,8°C. Крім того, на термограмах чітко відзначали симетричність ураження і наявність термоампутації одного або декількох пальців стопи. Функціональна стадія ангіопатії нижніх кінцівок спостерігалася у 82 (65,6%) хворих, органічна - у 43 (34,4%), термоампутація 1 пальця стопи відзначалася у 15 (12%) хворих з органічною стадією ангіопатії.

Всі хворі отримували комплексне лікування з урахуванням основного та супутного захворювань і їх ускладнень [4,5], яким передбачали дієто-, фітотерапію [6], відповідний руховий режим, прийом Миргородської мінеральної води. Крім того, загальні ванни отримували 40 (32%) хворих, підводний душ-масаж - 33 (26,4%), масаж різних відділів або всього хребта - 67 (53,6%), вихрові ванни для ніг - 66 (52,8%), дарсонвалізацію стіп і гомілок - 16 (12,8%), аплікації озокериту у вигляді "шкарпетки" - 21 (16,8%), синусомодульовані струми на литкові м'язи - 17 (13,6%) [7, 8]

Медикаментозне лікування полягало у призначенні препаратів, що знижують рівень цукру (77 хворих, або 61,6%), препаратів нікотинової кислоти (відповідно 86 і 68,8%), судиннорозширювальних засобів (33 хворі, або 26,4%). Середня тривалість курсу лікування склала 22,4 доби. Досліджували стан вуглеводного та ліпідного обмінів з використанням таких методик: вміст цукру у крові - ортотолуїдиновим методом, холестерину у сироватці крові - за методом Ілька, β -ліпопротеїдів - за методом Бурштейна і Самая, тригліцеридів - за методом Флетчера. Достовірність одержаних результатів визначали за допомогою критерію t Стьюдента.

Унаслідок лікування відзначали поліпшення загального самопочуття, зменшення скарг на біль і парестезії в ногах у 120 (96%) хворих. Позитивна динаміка при реоплетизмографії гомілок спостерігалася у 33 (50,8%) хворих, при термографії - у 51 (70,8%) хворого. Причому у хворих з функціональною стадією ангіопатії позитивна динаміка відзначалася у 45 випадках (88,2%), з органічною - у 6 (11,8%). Динаміка деяких показників обміну продемонстрована в таблиці. Відзначено достовірне поліпшення показників вуглеводного і ліпідного обміну у процесі комплексного курортного лікування.

Динаміка показників вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих з діабетичними ангіопатіями нижніх кінцівок під час лікування та після нього (M \pm m)

Показники обміну	n	До лікування	Після лікування	P
Рівень цукру, ммоль/л	125	8,88 \pm 0,44	6,24 \pm 0,26	<0,001
Рівень холестерину, ммоль/л	123	8,16 \pm 0,24	6,42 \pm 0,22	<0,001
Рівень β -ліпопротеїдів, г/л	122	4,86 \pm 0,24	3,32 \pm 0,22	<0,001
Вміст тригліцеридів, ммоль/л	123	4,32 \pm 0,26	2,32 \pm 0,22	<0,001

Примітка: P - достовірність несхожості показників до і після лікування

Виявлення діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок у 42,2% хворих на цукровий діабет 2-го типу, на наш погляд, свідчить про низьку діагностику даної судинної патології як у лікувальних установах за місцем проживання хворих, так і в санаторно-курортних. Насвоечасна діагностика відповідно

призводить до несвоечасного призначення і використання не в повному обсязі лікувальних методик. Дефіцит та висока вартість додаткових інструментальних методів обстеження також знижують рівень виявлення даної патології.

Виявлені порушення вуглеводного і ліпідного обмінів свідчать про метаболічну патогенетичну природу діабетичних ангіопатій. Розвитку цієї патології сприяють також і вік хворих (83,2% хворих були старші 50 років) і тривалість захворювання (59,2% обстежених хворіло на цукровий діабет понад 5 років).

У використаних нами лікувальних факторах кожен дає позитивний ефект при монотерапії. Поєднуючи різні фізіотерапевтичні, бальнеологічні чинники як між собою, так і з медикаментозним лікуванням, можна досягти більш високої ефективності. На підставі наведених спостережень ми дійшли висновку, що лікування хворого в курортних умовах повинно бути одним з етапів реабілітації і включати всі можливі на даному етапі для даного хворого лікувальні засоби.

Висновки

1. Всі хворі на цукровий діабет під час санаторно-курортного лікування повинні цілеспрямовано обстежуватися для виявлення уражень судин нижніх кінцівок.

2. Комплекс лікування повинен включати, крім дієто- і фітотерапії, бальнеологічні, фізіотерапевтичні і медикаментозні методи (з урахуванням індивідуальних особливостей хворого).

3. Лікування хворих з діабетичними ангіопатіями нижніх кінцівок в умовах курорту Миргород сприяє стійкій компенсації вуглеводного, ліпідного обмінів і профілактиці прогресування судинних уражень нижніх кінцівок.

Література

1. Ефимов А.С. Амбулаторная помощь эндокринному больному. К.: Здоров'я, 1988. 250 с.
2. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с.
3. Справочник по санаторно-курортному отбору /Под ред. В.М. Боголюбова. М.: Медицина, 1986. 528 с.
4. Калинин А.П., Ахунбаев М.И. Диабетическая ангиопатия и гнойно-некротические поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Бишкек, 1991. 82 с.
5. Клиническая физиотерапия /Под ред. В.В.Оржешковского. К.: Здоров'я, 1984. 446 с.
6. Товстуха Е.С. Физиотерапия. К.: Здоров'я, 1990. 304 с.
7. 7. Серебряна Л.А., Кенц В.В., Горчакова Г.А. Водолечение. К.: Здоров'я, 1989. 208 с.

ЗАСТОСУВАННЯ АКАРБОЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Л.О. Кононенко

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

Інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД) є гетерогенним захворюванням. Є навіть думка про те, що ІНЦД є частиною загального синдрому інсулінорезистентності, як і гіпертензія, ожиріння, дисліпопротеїнемія [1].

Загальновизнаними методами лікування ІНЦД є дієтотерапія та призначення препаратів сульфанілсечовини. Проте побутує думка, що вони шкідливі для хворих на цукровий діабет, бо призводять до виснаження інсулінпродукуючих клітин [2]. Доведена висока ефективність акарбози ("Глюкобая") при лікуванні хворих на ІНЦД та її гіполіпідемічна дія [3]. У основі механізму дії препарату лежить гальмування дії ферментів кишок (альфа-глюкозидази), що затримує переварювання вуглеводів, всмоктування глюкози. Через це використання акарбози ("Глюкобая") для терапії ІНЦД є доцільним і перспективним.

Ми обстежили 25 хворих на ІНЦД, які отримували комплексну терапію та акарбозу. Серед них було 4 чоловіки та 21 жінка. За віком хворі розподілялися таким чином: до 40 років - 2, від 41 до 60 - 18, понад 60 - 5 хворих. Тривалість цукрового діабету була такою: до 1 року - 3 хворі, від 1 до 5 - 7, від 6 до 10 - 8 і понад 10 років - 7 хворих. Контрольну групу склали 25 хворих на ІНЦД, які не одержували акарбозу.

Ефективність дії акарбози оцінювали за рівнем глюкози у капілярній крові натще та після харчового навантаження, вмістом глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), добової глюкозурії та на підставі даних контролю за масою тіла хворих. Використання акарбози дозволено в Україні. Згода хворих на лікування була отримана. Обробку даних проводили за загальноприйнятими методами.

Наше дослідження показало, що середня маса тіла хворих, які приймали акарбозу, та осіб, що належали до контрольної групи, до лікування була однаковою - $(99,9 \pm 1,8)$ кг. Після прийому акарбози протягом 3 міс маса тіла знизилась до $(94,1 \pm 2)$ кг ($P < 0,05$). У контрольній групі зниження маси тіла не було помітним.

Доза глібенкламід у також значно зменшилася після лікування із застосуванням акарбози - з $(12,5 \pm 0,9)$ мг до $(9,5 \pm 0,9)$ мг ($P < 0,05$). У контрольній групі зниження дози глібенкламід було неістотним. Згідно з отриманими даними, у хворих на ІНЦД, які приймали акарбозу, вуглеводний обмін наблизився до компенсації.

Результати обстеження наведено в таблиці. Рівень глюкози в плазмі крові натще та після харчового навантаження, HbA1c і глюкозурія суттєво знизилася і практично наблизилася до рівня компенсації. У хворих контрольної групи, які приймали лише глібенкламід, помітно знизився тільки

Вплив акарбози на показники глікемії, глюкозурії та глікозильованого гемоглобіну у хворих на ІНЦД (M±m)

Показник	Комплексне лікування ІНЦД		P	Комплексне лікування ІНЦД із застосуванням акарбози		P	P ₁
	До лікування (n=25)	Після лікування (n=25)		До лікування (n=25)	Після лікування (n=25)		
Глікемія натще, ммоль/л	11,8±0,5	10,2±0,6	>0,05	11,2±0,5	8,1±0,6	<0,05	<0,05
Глікемія після харчового навантаження, ммоль/л	12,0±0,7	10,2±0,6	<0,05	12,0±0,7	8,5±0,7	<0,05	<0,05
Глюкозурія, г/л	26,6±3,3	20,3±3,1	<0,05	26,6±3,3	8,0±0,5	<0,05	<0,05
Глікозильований гемоглобін, %	9,2±0,5	8,3±0,4	>0,05	9,2±0,5	6,9±0,3	<0,05	<0,05

Примітка: P - достовірність різниць до і після лікування; P₁ - достовірність різниць після лікування із застосуванням акарбози та без неї.

рівень глюкози в крові натще та HbA_{1c}, хоча вони і не відповідали критеріям компенсації.

Таким чином, застосування акарбози ("Глюкобау") в комплексному лікуванні хворих на ІНЦД свідчить про її ефективність. У хворих знизилась маса тіла, доза глібенкламиду, вуглеводний обмін наближався до компенсації. Отримані дані дають нам підставу рекомендувати акарбозу для лікування хворих на ІНЦД.

Література

1. Ferramini E. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - only a part of the insulin resistance syndrome //Intern. Sympos. On Type 2 Diabetes mellitus. Copenhagen, June 1-2, 1995, 1278-1283.
2. Генес В.С., Генес С.Г. Этиология, патогенез и подходы к патогенетической терапии инсулиннезависимого сахарного диабета. //Пат. физиол. эксперим. тер. 1993, N 3, 54-58.
3. Балаболкин М.И., Дедов И.И., Мкртумян А.М. Применение акарбозы для лечения больных сахарным диабетом. //Тер. арх. 1994, 66, N 10, 20-21.

Проблеми викладання ендокринології

УДК 616.43/45: 378. 148: 681.3

**РОЛЬ КОМП'ЮТЕРНОГО ТЕСТУВАННЯ В
МОТИВАЦІЇ ПІД ЧАС ВИВЧЕННЯ
ЕНДОКРИНОЛОГІЇ**

П.М. Боднар, І.Е. Булах, І.М. Шило

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

Активізація пізнавальної діяльності та самостійної роботи завжди була актуальною проблемою. Протягом багатьох років вузівські ендокринологи надавали першочергового значення питанню удосконалення викладання цієї дисципліни [1-6]. Серед передових навчальних технологій, які допомагають підвищити рівень мотивації у процесі вивчення ендокринології, є комп'ютерне тестування [7-10]. Воно допомагає всебічно вивчити дисципліну, об'єктивно оцінити рівень знань слухачів, підвищити цікавість до навчання.

Комп'ютерне тестування ми використовуємо з 1991 року для оцінки знань студентів під час заліку з ендокринології. Оцінка диференційованого заліку враховує результати підсумкових занять з окремих розділів, прийому практичних навичок на хворому, історії хвороби. Тестування виступає як один з провідних компонентів загальної оцінки.

Аналізуючи результати шестирічного досвіду з тестування під час заліку з ендокринології, ми звернули увагу на те, як змінювалось ставлення студентів до цієї форми оцінки знань. Студент адаптується під систему контролю, яка забезпечує підпорядкування результатів вимірювання знань статистичними закономірностями.

Найважливішим у тестовому контролі є валідність тесту, тобто те, як він працює, наскільки добре виконує свою функцію. Термін "валідність" використовується для загальної характеристики тесту, який відповідає вимогам та меті тестування. Загальне поняття валідності щодо процесу вимірювання та оцінювання рівня знань можна диференціювати за функціональною ознакою на:

- валідність методу;
- валідність інструментарію;
- валідність процедури тестування;
- валідність процедури оцінювання.

Оцінювання - це один із завершальних етапів вимірювання рівня знань. Визначення валідності оцінювання є надзвичайно важливим етапом в процесі вимірювання. Процедура оцінювання полягає у конвертації одержаного під час тестування первинного результату у певну нормову шкалу балів - оцінку.

Дослідники стверджують, що результати тестування перебувають у обернено пропорційній залежності від тривожності осіб, що тестувалися. Наводяться дані про взаємозв'язок умов тестування з такими характеристиками студентів, як рівень тривожності та мотивації досягнень. Очевидно, відношення між тривожністю та виконанням тесту нелінійні, невелика

тривожність є сприятливою, а сильна - шкідливою. Без сумнівів, постійний високий рівень тривожності негативно впливає на процес навчання. Контроль у будь-якій формі викликає почуття тривоги, але під час тестування такий стан має тимчасовий характер.

Під час тестування бажано зменшити у студентів почуття тривоги, усуваючи, наскільки це можливо, елемент несподіваності. Заздалегідь оголосити про проведення тестування, дати кожному студенту брошуру, в якій пояснюються мета тестування, характер тестів, даються рекомендації щодо виконання тестових завдань, наводяться приклади тестів. У власних інтересах студента отримати під час тестування валідний показник, тобто показник, який правильно відображає рівень знань, а не збільшує або зменшує його.

До початку проведення тестування на кафедрі ендокринології студенти під час навчання були повністю забезпечені необхідними матеріалами, означені з процедурою тестування та з критеріями конвертації первинного бала у кінцевий бал-оцінку (див.табл.1), де X - первинний бал тестування.

Ці критерії було сформовано за результатами попередніх тестувань (1994 р., 1995 р.), що відбувалися за іншим тестом. Як видно з табл.1, щоб одержати задовільну оцінку, студент повинен скласти тестове завдання з результатом, що не нижчий за 65%.

Розглянемо, що собою являє валідизація оцінювання рівня знань та

як вона впливає на кінцевий результат тестування і на ставлення студентів до складного, напруженого процесу - тестування.

Наведемо фактичні дані. Результати першого дня тестування, коли студенти були орієнтовані на оцінювання згідно з табл.1, оброблено на комп'ютері пакетом статистичних програм STATGRAF. Тестувалися 42 студенти. Ця кількість опитуваних являє собою велику вибірку ($N > 30$), що забезпечує можливість робити статистично вірогідні висновки.

Узагальнюючою характеристикою сукупності за будь-якою ознакою є середнє значення, або математичне очікування M .

Середній первинний бал, що одержали студенти, дорівнював $M_1 = 49,59\%$. Мінімальний первинний бал $X_{\min 1} = 23\%$. Максимальний $X_{\max 1} = 95\%$.

Допоміжними описовими характеристиками розподілу ознаки є мода M_0 та медіана M_e . Згідно з визначенням, мода - це величина ознаки, яка найчастіше зустрічається в даній сукупності. У нашому випадку $M_{01} = 33\%$, тобто в перший день тестування найчастіше студенти отримували первинний бал, що дорівнював 33%.

Медіана - це варіанта (значення ознаки), яка міститься в середині варіаційного ряду (у нашому випадку варіаційний ряд - це сукупність 42 значень первинного бала). Медіана $M_{e1} = 46,5\%$.

Аналізуючи криву розподілу результатів тестування за критеріями, які наведено у роботі [9], робимо висновок, що первинний бал розподілений за нормальним законом (законом розподілу Гауса), тобто тест є валідним середньої складності та з нормальною розподільною здатністю. Отже, ре-

Таблиця 1. Початкові критерії конвертації первинного бала в оцінку

Оцінка (кінцевий бал)	Бал тестування (первинний бал)
"2"	$X_i < 65\%$
"3"	$65\% \leq X_i < 75\%$
"4"	$75\% \leq X_i < 85\%$
"5"	$85\% \leq X_i$

зультати тестування можна переводити в оцінку. В роботі [9] доведено, що такий стандартизований тест особи, що тестується, складають з отриманим первинного бала, який розподіляється за нормальним законом: бал менший за 35% ("незадовільно") отримують приблизно 16% опитуваних, бал менший за 50% ("задовільно") - 34%, бал менший за 65% ("добре") - 34% і бал понад 65% ("відмінно") отримують приблизно 16% опитуваних.

Можемо зробити висновок, що раніше наведені критерії конвертації первинного бала в кінцевий (див. табл.1) є неправомірними для даного тесту, критерії конвертації повинні мати такі значення, які наведені в табл.2.

Тут доречно зауважити, що студенти отримують залікову оцінку з ендокринології після комплексного проведення заліку, де первинний бал тестування (і конвертований первинний бал) є одним з компонентів загальної оцінки. Отже, студенти, які тестувалися у перший день, йшли на загальний залік з первинним балом, що конвертувався в оцінку згідно з даними табл.2.

Таблиця 2. Остаточні критерії конвертації первинного бала в оцінку

Оцінка (кінцевий бал)	Бал тестування (первинний бал)
"2"	$X_i < 35\%$
"3"	$35\% \leq X_i < 50\%$
"4"	$50\% \leq X_i < 65\%$
"5"	$65\% \leq X_i$

Після зміни конвертації первинного бала в кінцеву оцінку, тобто після валідизації оцінювання рівня знань, кафедра ознайомила з прийнятими критеріями студентів. У останніх з'явилася мотивація до більш ретельної підготовки до тестування, бо з'явився реальний шанс отримати високий кінцевий результат.

Наступне тестування проводили через тиждень. Результати обробляли також пакетом STATGRAF.

Друга сукупність - це 183 значення первинного бала, що були одержані іншими студентами у наступні дні тестування.

Проаналізуємо статистичні дані обробки другої вибірки ($n = 183$). Середній первинний бал $M_2 = 55,74\%$. Мінімальний первинний бал $X_{\min 2} = 0\%$, максимальний $X_{\max 2} = 89\%$. Мода $M_{o2} = 65\%$. Медіана $M_{e2} = 57\%$.

Аби порівняти результати двох вибірок, ми повинні пересвідчитися, що відмінності цих сукупностей статистично достовірні. t - критерій достовірності для великих вибірок повинен мати значення не менше 2. Використовуючи відому формулу розрахунку t -критерію Стьюдента, отримуємо $t = 2,05$.

Таким чином, відмінності цих двох вибірок з вірогідністю 95% при рівні помилки $p < 0,05$ суттєві, достовірні. Обґрунтовано маємо можливість порівнювати результати двох вибірок. Показники наочності свідчать, що середній первинний бал виріс на 12,3%, мода зросла на 96,9%, медіана - на 22,6%.

Які ж чинники зумовили значне поліпшення результатів тестування? Поведінка студента в процесі навчання зумовлена інтересом, мотивами, установками. Людина розвиває у себе здатність визначити причини та мотиви, формуючи інтерес. Мотиви для навчального процесу є однією з основ, на якій виникають, закріплюються, розвиваються знання, навички, практичний досвід. Вони стимулюють, організовують, скеровують діяльність та поведінку студента.

Наш багаторічний досвід використання комп'ютерного тестування на заліку з ендокринології свідчить про те, що зростання показників успішності є результатом впливу багатьох дидактичних елементів навчального процесу. Провідне місце в цьому належить валідації оцінювання рівня знань і позитивної мотивації студентів до вивчення ендокринології.

Література

1. Боднар П.М., Дониш Р.М., Приступюк О.М. Навчальний посібник з ендокринології по самоконтролю. К.: Хрещатик, 1993
2. Боднар П.Н., Буглак Н.И., Дониш Р.М. Методические рекомендации по курсу эндокринологии для самостоятельной работы студентов 5-го курса лечебного ф-та. К., 1979. 126 с.
3. Боднар П.М., Приступюк О.М., Щербак О.В. та ін. Практична ендокринологія. К.: Здоров'я, 1995. 291 с.
4. Боднар П.Н., Зелинский Б.А. Руководство к практическим занятиям по эндокринологии. К.: Вища школа, 1989. 285 с.
5. Єфімов А.С., Боднар П.М. Вибрані лекції з ендокринології. К., 1991. 40 с.
6. Зелинский Б.А. О преподавании эндокринологии в медицинском вузе. Пробл. эндокринологии. 1980, N 4, 3-5.
7. Анастаси А. Психологическое тестирование. М.: Педагогика, 1982. 320 с.
8. Архангельский С.И. Учебный процесс в высшей школе, его закономерные основы и методы. М.: Высшая школа, 1980. 368 с.
9. Булах І.Є. Комп'ютерна діагностика навчальної успішності. К.: ЦМК МОЗ України, УДМУ, 1995. 221 с.
10. Ингенкамп К. Педагогическая диагностика. М.: Педагогика, 1991. 240 с.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ В МЕДВУЗАХ УКРАЇНИ

О.М. Приступюк

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

13 березня 1996 р. у Києві відбулась нарада-семинар викладачів медичних вузів України, на якій обговорювалося питання про внесення змін до навчальної програми з ендокринології. Були присутніми: проф. Зелінський Б.О., Вінницький медичний університет; проф. Томашевський Я.І., Львівський медичний університет; проф. Боднар П.М., доц. Приступюк О.М., доц. Щербак О.В., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; акад. Єфімов А.С., Київська академія післядипломної підготовки; доц. Дегонський А.І., Донецький медичний університет; доц. Головач А.П., Українська медична стоматологічна академія; доц. Пічкарь Й.І., Ужгородський державний університет; доц. Візганова І.І., Дніпропетровська медична академія; доц. Боцюрко В.І., Івано-Франківська медична академія; д-р мед. наук Білецька О.М., Українська академія післядипломної підготовки.

Проф. Боднар П.М. - завідувач головною кафедрою з питань ендокринології в Україні, інформував присутніх про те, що програма навчання з ендокринології у медичних вузах України була прийнята в 1993 р. Наближається п'ятирічний термін її функціонування, й це є причиною перегляду

її та внесення доповнень. Крім того, у даний час розглядається новий навчальний план для медичного факультету, що також є однією з причин перегляду програми. Проф. Боднар П.М. поінформував присутніх про методику вивчення ендокринології у Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця, тематичний план лекцій та практичних занять. На особливу увагу, на думку проф. Боднара П.М., заслуговують лекції. Вони мають бути проблемно загостреними, акумулювати щонайновішу інформацію з теми лекції. У них повинні відобразитись сучасні, згідно з вимогами ВООЗ, класифікації, діагностичні критерії, а також новини з останніх міжнародних наукових зібрань. Аналізуючи проведення практичних занять, проф. Боднар П.М. вважає найдоцільнішою самостійну працю студентів. Для цього потрібні детальні й конкретні методичні розробки практичних занять, де ставилися б завдання для студентів та викладачів стосовно кожного заняття. Заслуговує на увагу комп'ютерний метод контролю знань студентів. Підходи до побудови тестів комп'ютерного контролю знань, оцінки їх результатів повинні ґрунтуватися на загальноприйнятих критеріях тестології як окремої наукової дисципліни. Остаточна оцінка знань студента повинна базуватися на його вмінні самостійно обстежити хворого й адекватно оцінити інформацію, отриману за допомогою клінічних та параклінічних методів обстеження.

Проф. Зелінський Б.О. вважає, що студенту 4 курсу потрібно оволодіти основою діагностики та лікування ендокринних хвороб. Відведеного в рамках програми часу на вивчення ендокринології недостатньо. Крім того, для поліпшення знань та навичок з ендокринології у лікарів-інтернів у програмі всіх спеціальностей в інтернатурі повинні бути включені розділи ендокринології. Це зумовлено зростанням як захворюваності, так і поширення ендокринних хвороб в Україні, а також значним збільшенням кількості випадків тиреоїдної патології в багатьох регіонах України після Чорнобильської катастрофи.

Проф. Томашевський Я.І. поділився досвідом викладання ендокринології у Львівському медичному університеті. При цьому наголосив на необхідності викладання регіональних особливостей ендокринної патології. На думку проф. Томашевського Я.І., потрібно приділяти достатню увагу профілактичній ендокринології. Це важливо і на етапі післядипломної підготовки лікаря. Інтернам, що навчаються у Львівському медичному університеті, викладають ендокринологію, роблячи акцент на оригінальних методах профілактичної ендокринології, що розроблені науковцями кафедри.

Акад. Єфімов А.С. (завідувач кафедрою ендокринології Київської академії післядипломної підготовки) загострив проблему викладання ендокринології в інтернатурі. Він вважає, що під час розробки нових програм для лікарів-інтернів повинно бути передбачено вивчення ендокринології представниками усіх фахів з урахуванням фахової специфіки.

Доц. Боцюрко В.І. вважає, що кількість годин, відведених на вивчення ендокринології, недостатня. На його думку, лише для практичних занять повинно бути виділено не менше 60 год, а також 20-23 год - лекційних.

Доц. Пічкарь Й.І. визнає ендокринологію однією з базисних клінічних дисциплін і вважає, що її вивченню повинно приділятися більше часу. Посилаючись на свій досвід ознайомлення з програмами навчання в Чехії

та Франції, Пічкарь Й.І. вважає за потрібне збільшити тривалість та об'єм вивчення ендокринології студентами медичного факультету.

Доц. Головач А.П. поділяє думку колег про необхідність збільшення кількості навчальних годин з ендокринології, а також поглиблення вивчення ендокринології в інтернатурі, особливо під час підготовки лікарів-терапевтів, лікарів загальної практики.

Доц. Дегонський А.І. закликав присутніх обмінюватись методичними розробками, що є на кожній кафедрі чи курсах ендокринології, й підтримав думку про необхідність створення при головній кафедрі банку або реєстру методичних розробок.

Учасники наради-семінару звернулись до МОЗ України з пропозицією про введення ендокринології в систему субординатури, а також запропонували Головному управлінню навчальних закладів і кадрів МОЗ та Центральному методичному кабінету з вищої медичної освіти при складанні планів і програм навчання в інтернатурі включити в перелік обов'язкових дисциплін ендокринологію.