

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

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

1996

Том 1, № 1

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 01.03.96. Підп. до друку 17.04.96. Формат 70x108/16. Офсетний друк.
Ум.-друк. арк. 10,5. Обл.-вид. арк. 9,27. Тираж 250. Зам. № 17-01/96

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

ЗМІСТ

Передмова	3
<u>Оригінальні дослідження</u>	
Шляхи внутрішньоклітинного перенесення регуляторних сигналів пролактину та іонів калію у клітинах кори надниркових залоз <i>М.Д. Тронько, Ю.Ю. Саутін, В.М. Пушкар'юв, І.С. Челнакова, О.І. Ковзун, О.С. Мікоша</i>	5
Патофізіологічні механізми порушень регуляції репродукції та адаптації внаслідок пренатального стресу <i>О.Г. Резніков, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко, П.В. Сініцин, Л. І.Полякова</i>	14
Деякі досягнення у створенні лікарських засобів для лікування ендокринної патології <i>Я.Г. Бальон, В.В. Корпачов</i>	25
Взаємодія інсуліну і контрінсулінових гормонів у регуляції кровопостачання, метаболізму та функції міокарда <i>А. І. Хомазюк</i>	33
Досвід хірургічного лікування злоякісних новоутворень щитовидної залози у дітей та підлітків <i>І.В. Комісаренко, С.Й. Рибаків, А.Є. Коваленко, О.Г. Лисенко, Т. І.Богданова, О.В.Большова</i>	41
Статистика и морфологическая характеристика рака щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС <i>Т.И. Богданова</i>	49
Тридцатилетний опыт изучения сахарного диабета <i>А.С. Ефимов</i>	64
Спадкові функціональні стани β -клітин острівців підшлункової залози у загальній популяції <i>О.Я. Томашевська, Я. І. Томашевський, Н.Я. Ференсович, О. І. Бумбар, О.П. Кіхтяк, Л.Б. Хрупович, О.М. Мриглоцька, О.Д. Ковпак, Т.П. Хаба</i>	72
Діагностика деяких форм ендокринних артеріальних гіпертензій <i>В.А. Олійник, Г.М. Терехова, О.В. Епштейн, С.Т. Зубкова</i>	78
Деякі підсумки та завдання епідеміологічних досліджень ендокринних захворювань в Україні <i>В.І. Кравченко, А.Д. Чорнобров, В.П. Терещенко, Ю.С. Литовченко, Т.М. Присяжнюк, В.І. Турчин, В. І. Дзюба</i>	87
Радионуклідная диагностика заболеваний эндокринной системы <i>В.Н. Славнов, В.В. Марков</i>	95
Вілозен в експерименті та клініці <i>І.А. Безверщенко, Л.М. Бикова, М.Г. Бойко, М.М. Гойдаш, Б.В. Олійник, Л.І. Онищенко, М.Ю. Селіщева, Д.С. Сидоренко, Г.Л. Синельникова</i>	105
<u>Короткі повідомлення</u>	
НОЕ 901 - длительно действующий аналог инсулина <i>Р. Роскамп</i>	110
Облегчение для диабетиков - управление инсулинотерапией имплантируемыми сенсорами глюкозы <i>Е.Ф. Пфайффер</i>	114
Участь пролактину в реалізації дії естрадіолу на кору надниркових залоз шурів <i>О. І. Ковзун, О.С. Мікоша</i>	116
<u>Замітки з практики</u>	
Аденома простати як причина розвитку нецукрового діабету <i>Т.С. Грінченко, Т. І. Воропай, В.В. Натарова, М.О. Балюк</i>	119

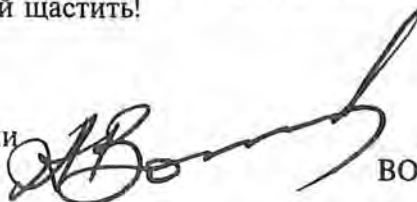
Шановні читачі журналу !

Я радий представити увазі широких верств наукової громадськості новий український журнал "Ендокринологія". В наш час ендокринологія із науки про хвороби залоз внутрішньої секреції виросла в нову по суті науку про регуляцію обміну речовин. Особливо важливо відмітити, що об'єктом регуляції обміну гормонами є всі системи, органи і клітини організму. Ендокринологи досліджують ці процеси за нормальних умов і за умов патології і це робить ендокринологію фундаментальною медико-біологічною наукою. Важко переоцінити значення гормонів для адаптації, формування нормальних і патологічних стресових реакцій. Слід згадати і про те, що різноманітні соматичні захворювання завжди викликають відповідь ендокринної системи, іноді компенсаторного, а іноді патологічного характеру. Очевидно, вивчення синтезу, обміну і механізму дії гормонів за нормальних і патологічних умов складе важливий напрям майбутніх публікацій.

В усьому світі спостерігається значний ріст захворюваності цукровим діабетом, аутоімунним тиреоїдитом та раком щитовидної залози, розладами ендокринної регуляції імунітету. Ці напрями повинні скласти важливу частину публікацій, призначених для лікарів-практиків. Особливе значення для нашого народу мають наслідки Чорнобильської катастрофи і в першому номері читачі знайдуть деякі матеріали, що висвітлюють цю проблему. Напевно і в майбутньому цей напрям публікацій знайде чільне місце на сторінках журналу.

Створення журналу є великим досягненням вітчизняних вчених і, зокрема, колективу співробітників Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка. Журнал покликаний об'єднати зусилля дослідників клініцистів і біологів, створити можливості для найшвидшого ознайомлення лікарів-практиків з найновішими досягненнями в ендокринології, а світової громадськості - з розробками вітчизняних вчених. Мені хочеться побажати новому журналу успішного розвитку і міжнародного авторитету. Хай щастить!

Президент АМН
академік АМН і НАН України
професор



ВОЗІАНОВ О.Ф.

Дорогі колеги!

Необхідність видання українського журналу "Ендокринологія" назрівала протягом багатьох років і була обумовлена не тільки регіональними проблемами науки в Україні, але й загальним світовим прогресом науки та вражаючим зростанням ролі ендокринології в розвитку експериментальної та клінічної медицини. Ендокринологія зародилася переважно як клінічна дисципліна, яка об'єднує відносно обмежену кількість захворювань, обумовлених порушенням функції залоз внутрішньої секреції. Але з тих пір вона пройшла етапи складного шляху, який включає вивчення проявів порушення функції ендокринних залоз, створення органопрепаратів, розшифрування структури і синтез практично всіх відомих гормонів. Вчені відкрили велику кількість фізіологічно активних речовин, розробили методики застосування гормонів для лікування неендокринних захворювань, розшифрували молекулярні механізми їх дії. Таким чином, ендокринологія перетворилася на загальномедичну науку, яка складає основу уявлень про регуляцію функції і патогенез найбільш поширених захворювань,

Заснування журналу "Ендокринологія" в складних умовах становлення української держави і економічної перебудови безумовно є визначною подією. Перед Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, який є головним у цій галузі, та редакційною колегією видання постають складні і надзвичайно важливі завдання. Перш за все, це поєднання зусиль вчених та практичних лікарів в поширенні інформації про сучасні досягнення у вивченні патогенезу та лікування ендокринних хвороб. Особлива увага буде надаватись проблемам попередження захворювань та вивченню факторів ризику їх виникнення і поширення, підготовці кадрів та організації наукових дискусій. Виключно велике значення для медичної науки буде мати публікація праць високого сучасного рівня, спеціальних наукових оглядів і узагальнених інформативних матеріалів про здобутки експериментальної та клінічної ендокринології.

Щиро вірю, що новий журнал сприятиме розвитку ендокринології в Україні і здобуде міжнародне визнання.

Головний редактор
журналу "Ендокринологія"
чл.-кор. АМН і НАН України



ТРОНЬКО М.Д.

ШЛЯХИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ПЕРЕНЕСЕННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ СИГНАЛІВ ПРОЛАКТИНУ ТА ІОНІВ КАЛІЮ У КЛІТИНАХ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ*

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

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

Узагальнено та обговорено результати досліджень, присвячених з'ясуванню ролі пролактину та іонів калію в регуляції функції кори надниркових залоз. Автори дослідили дію пролактину на рецепцію АКТГ та шляхи перенесення сигналів від рецепторів пролактину та кортикотропіну. Встановлено зміни рівнів сАМР і сGMP, синтезу фосфоліпідів та активності протеїнкінази С під впливом пролактину, а також за підвищення вмісту K^+ в середовищі інкубації. Ефекти K^+ блокуються інгібіторами синтезу білка, інгібіторами кальцієвих каналів та літієм, який гальмує перенесення сигналу фосфоінозитидним шляхом. Наведені в огляді дані свідчать про важливу роль пролактину та іонів калію у регуляції адренкортикальної функції.

Ключові слова: пролактин, калій, кальцій, кора надниркових залоз, альдостерон, рецептори, АКТГ, сАМР, фосфоліпід, синтез білка.

Проблема рецепції сигналів навколишнього середовища, їх перенесення і адекватної відповіді клітин зараз є центральною проблемою біохімії клітини. У цьому плані аналіз механізмів перенесення та посилення сигналів у клітинах ендокринних залоз здається вельми перспективним, оскільки висока спеціалізація функції залоз дозволяє більш коректно, ніж для незбуджуваних клітин, простежити якісні та кількісні аспекти поєднання регуляторних впливів та відповіді. Поєднання сигналів агоністів з механізмами біосинтезу гормонів, шляхи перенесення і посилення сигналів значною мірою універсальні, тому їх розшифрування дозволить поширювати одержані відомості на оцінку функції месенджерних механізмів у клітинах, де ці функції менш доступні для аналізу.

Експериментальні та клінічні дослідження останніх років свідчать про те, що кортикотропін та ангіотензин - загальновизнані активатори синтезу кортикостероїдів - не можуть повністю забезпечити регуляцію адренкортикальної функції, і вона може модулюватися також прямою дією на надниркові залози нейропептидів, ростових факторів, вазопресину, пролактину, естрогенів, іонів калію.

Роль і місце кожного з цих модуляторів потребує детального вивчення. Вже зараз результати деяких таких досліджень змушують переглянути концепцію регуляції функції надниркових залоз.

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

Наші зусилля протягом останніх років зосереджені на вивченні молекулярних механізмів дії у корі надниркових залоз пролактину (ПРЛ) та іонів калію.

Інтерес до пролактину як регулятора функції надниркових залоз пояснюється тим, що цей гормон характеризується унікально широким спектром фізіологічних ефектів. Він бере участь у регуляції стресових відповідей, функції репродуктивних органів, водно-електролітного гомеостазу, балансу накопичення і витрачання жирових запасів, контролі у деяких видів тварин, а, можливо і в людини, ритмічних процесів. Тому розуміння регуляторних взаємовідносин між лакотропною функцією гіпофіза і корою надниркових залоз дозволить осмислити роль останніх у ширшому фізіологічному контексті.

Для дії пролактину в його мішенях, наприклад у гонадах, характерне модулювання ефектів інших гормонів на етапі їх рецепції [1]. Тому ми досліджували аналогічний механізм у надниркових залозах. Введення ПРЛ морським свинкам протягом 3 діб (але не 1 доби) обумовило вірогідне посилення зв'язування міченого АКТГ мікросомальною фракцією надниркових залоз [2]. Пролактин впливав на зв'язування кортикотропіну і у разі додавання його *in vitro*. Через 60 хв після внесення пролактину в середовище спостерігається помітне посилення зв'язування АКТГ, міченого ^{125}I , диспергованими клітинами кори надниркових залоз морської свинки та людини, попередньо очищеними в градієнті густини перколу [3]. Клітини залоз морської свинки зв'язують тим більше АКТГ, чим вища концентрація пролактину, а для людини характерна наявність максимуму при рівні пролактину 1 мкг/мл.

Зв'язування АКТГ адренкортикоцитами і вплив на нього ПРЛ у концентрації 10 мкг/мл було проаналізовано по методу Скетчарда. Підтверджена наявність двох класів зв'язуючих місць гормону, як вже було продемонстровано раніше [4, 5]. Під впливом пролактину підвищується концентрація зв'язуючих місць низької спорідненості з високою ємністю. Решта параметрів змінюється мало. Це дає підставу вважати, що посилення зв'язування АКТГ під впливом ПРЛ відбувається за рахунок підвищення доступності рецепторів низької спорідненості і високої ємності.

Оскільки ПРЛ значно посилює рецептування АКТГ, цілком імовірно, що функція тісно пов'язаних з рецепторами аденілат- та гуанілатциклази при цьому також зміниться. Справді, вже через 20 хв після додавання ПРЛ посилює "гострий" ефект АКТГ на продукцію сАМР ізольованими адренкортикоцитами морських свинок: рівень сАМР зростає більшою мірою, і для цього потрібні менші концентрації АКТГ [6]. Наявність у середовищі теофіліну робить малоімовірним внесок фосфодіестерази у зміну рівня циклічних нуклеотидів. Сам по собі ПРЛ не зумовлює вірогідних змін рівня сАМР. У той же час ПРЛ знижує вміст сGMP в адренкортикоцитах, а також майже повністю блокує сильну стимулюючу дію АКТГ на утворення сGMP. Таким чином, ПРЛ здатний змінювати реакцію месенджерних систем адренкортикоцитів на АКТГ.

Наявність даних про рецептори ПРЛ у мембранах адренкортикоцитів, про його модулюючий вплив на рецептори АКТГ і внутрішньоклітинні системи передачі сигналу останнього змушують замислитися про те, якими є месенджерні механізми дії власне ПРЛ.

Вивчаючи зв'язування АКТГ у надниркових залозах тварин, яким вводили ПРЛ, ми звернули увагу на істотні зміни фосфоліпідного складу мембран [2]. Встановлено кореляційні зв'язки між зв'язуванням АКТГ та вмістом фосфатидилхоліну, а також фосфатидилсерину. Знижувалися абсолютний та відносний рівні фосфатидилінозиту [2]. Останнє здається особливо цікавим у зв'язку з участю фосфатидилінозиту в активації протеїнкінази С у якості попередника діацилгліцерину (ДАГ).

Питання про джерело ДАГ, необхідного для активації протеїнкінази С, поки що далеке від вирішення. Очевидно, для синтезу ДАГ можуть використовуватися різні фосфогліцериди, але найчастіше в цьому плані аналізується роль фосфатидилінозитів та фосфатидилхоліну. Для того, щоб простежити цей ланцюг передачі сигналу ПРЛ у адренокортикоцитах, нами було проведено докладні спеціальні дослідження. Ми вивчали метаболізм фосфатидилхоліну в надниркових залозах морських свинок, які одержували ПРЛ протягом 3 діб. Адренокортикоцити цих тварин значно активніше синтезували *in vitro* фосфатидилхолін з ^3H -холіну [7]. Крім того, відзначено сповільнення розпаду фосфатидилхоліну в клітинах, одержаних від морських свинок, які отримували ПРЛ.

Додавання пролактину *in vitro* не змінювало швидкості мічення фосфатидилхоліну ^3H -холіном, але значно посилювало включення мітки у фосфорилхолін. Ці дані дозволили припустити, що ПРЛ в адренокортикоцитах активує фосфоліпазу С, внаслідок чого зростає вивільнення ДАГ [8]. Прямі докази зростання утворення ДАГ одержані нами в дослідах з попереднім міченням фосфоліпідів ^3H -олеїновою кислотою [9]. Через 60 хв після додавання в інкубаційне середовище ПРЛ ми спостерігали приріст радіоактивності фракції ДАГ, що свідчить про вивільнення ДАГ під впливом гормону. При цьому виявлено також активацію протеїнкінази С у цитозолі, услід за якою іде активація мембранозв'язаного ферменту [9]. Така послідовність подій звичайно розцінюється як наслідок транслокації ферменту з цитозольної фракції у мікросомальну, де, імовірно, й реалізуються процеси фосфорилування білків - ефект протеїнкінази С.

Однак у нас виникли припущення про можливість безпосередньої активації пролактином протеїнкінази С в ядрах адренокортикоцитів. Експериментальна перевірка повністю підтвердила це припущення. Вже через 5 хв після додавання ПРЛ до суспензії ядер, виділених з кори надниркових залоз людини та свиней, спостерігалась активація протеїнкінази С [10, 11]. Активність досягала максимуму через 30 хв і дедалі знижувалась. Під час інкубації з пролактином виявлено підвищення фосфорилування ядерних білків.

У молекулярному плані перенесення сигналів, що супроводжується їх ампліфікацією, являє собою серію реакцій фосфорилування і дефосфорилування білків. Величезна кількість описаних кіназ відноситься до декількох типів. З них найбільш вивченими групами є: залежні від cAMP або cGMP; залежні від кальмодуліну та фосфоліпідзалежні протеїнкінази. Немає потреби докладно зупинятися на тому, що в контролюванні процесів, пов'язаних з регуляцією експресії геному, проліферації, росту пухлин, особливе значення має протеїнкіназа С. Ці питання узагальнені багатьма авторами [12-16].

Ми припустили, що дія ПРЛ у корі надниркових залоз певною мірою і в певних фізіологічних умовах може полягати в стимуляції проліферативних процесів.

У разі щоденного введення ПРЛ інтактним морським свинкам у дозі 2 IU/100 г маси тіла протягом 3 діб нам вдалося спостерігати посилення включення міченого тимідину в ДНК кори надниркових залоз [17]. Це свідчить про посилення проліферативних процесів у тканині. Якщо надниркові залози паралельно активуються введенням кортикотропіну, то ПРЛ вже не має такого ефекту.

У надниркових залозах морських свинок, які одержували одночасно ПРЛ і АКТГ, спостерігалось посилене утворення *in vitro* кортизолу та кортизону з міченого холестерину, хоча сам ПРЛ не активізував стероїдогенез.

Підсумовуючи результати дослідження ролі пролактину у функції кори надниркових залоз, можна стверджувати, що цей гормон відіграє важливу регуляторну роль у адренкортикоцитах. З одного боку, пролактин модулює вплив кортикотропіну, змінюючи його рецептування та наступні процеси перенесення сигналу. З іншого боку, рецептований адренкортикоцитами пролактин помітно впливає на обмін фосфоліпідів, активізує ядерну та позаядерну протеїнкінази, змінює фосфорилювання білків і активує мічення ДНК тимідином. Вочевидь, пролактин у корі надниркових залоз, так само як і в деяких інших тканинах, є мітогенним фактором і здійснює плейотропну дію.

Іони калію, поряд з ангіотензином та кортикотропіном, є одним із провідних регуляторів біосинтезу альдостерону у адренкортикоцитах. Регуляція секреції альдостерону іонами калію характеризується простотою і високим ступенем надійності. Надійність визначається гранично коротким, на відміну від ангіотензину та кортикотропіну, ланцюгом зворотного регуляторного зв'язку - підвищення концентрації калію в крові призводить до посилення синтезу альдостерону, який стимулює, в свою чергу, екскрецію калію з організму.

У разі збільшення концентрації калію в середовищі до 5 ммоль/л швидкість утворення альдостерону зрізами кори надниркових залоз помітно зростає і досягає максимуму приблизно за 8 ммоль/л [18, 19]. Потім інтенсивність біосинтезу гормону звичайно дещо знижується.

Ймовірно, для виникнення сигналу потрібен транспорт K^+ через мембрану клітини, оскільки валіноміцин, який полегшує перенесення K^+ через мембрани, активізує синтез білків, що швидко мітаються, за нижчих концентрацій K^+ [20].

Під час інкубації зрізів надниркових залоз у присутності міченого лейцину внаслідок зміни концентрації K^+ у середовищі подібним чином змінювались секреція альдостерону та включення мітки в білки [21]. Дія K^+ на стероїдогенез залежить від білкового синтезу. Передінкубація тканини з блокатором синтезу білка - циклогексимідом практично повністю пригнічує ріст включення мітки 3H -холестерину в альдостерон та лейцину в білки [18]. Дія білка, що синтезується в середовищі з підвищеним вмістом K^+ , очевидно здійснюється на ключову реакцію стероїдогенезу на етапі відщеплення бокового ланцюга холестерину.

Позаяк циклогексимід впливає на багато біохімічних процесів у клітині, ми перевірили значення білкового синтезу в регуляторному впливі K^+ з

використанням α -аманітину та канаваніну - інгібіторів, що мають принципово відмінні точки прикладання їх дії. Гальмування білкового синтезу α -аманітином пов'язане з пригніченням РНК-полімерази II. Канаванін - аналог аргініну, включення якого в білок спричиняє порушення функції останнього. За присутності обох речовин біосинтез альдостерону за умови підвищених концентрацій K^+ , що стимулюють стероїдогенез, знижується до базального рівня [22].

Можна припустити, що підвищення концентрації K^+ , як і дія АКТГ, ініціює синтез особливого білка-активатора реакцій стероїдогенезу, порушення синтезу і функції котрого при додаванні α -аманітину або канаваніну призводить до зниження утворення альдостерону. Разом із тим у присутності канаваніну або α -аманітину спостерігається вірогідна стимуляція гормонопоезу за низьких концентрацій калію, коли фізіологічно доцільно зниження секреції гормону [22]. Посилення стероїдогенезу за низьких концентрацій калію у присутності α -аманітину та канаваніну дозволило висловити припущення про існування білка або білків - інгібіторів, які стримують біосинтез альдостерону у разі нижчих від фізіологічних меж концентрацій калію. З нашої точки зору, це новий і надзвичайно цікавий аспект проблеми, вирішення якого дозволить значно доповнити загальноприйнятну схему регуляції стероїдогенезу.

Особливий інтерес, з нашої точки зору, становить питання про те, яким є механізм трансформації калієвого сигналу у відповідь клітин. Зараз інтенсивно вивчаються механізми перенесення K^+ у клітини каналами, поляризація плазматичних мембран в середовищі з дуже високим рівнем калію, але майже не вирішується питання про те, як адренкортикоцити одержують потрібну інформацію про необхідність підвищити секрецію альдостерону.

Очевидно, найважливішим посередником у проведенні регуляторної дії іонів калію в адренкортикальній клітині є кальцій.

Додавання в інкубаційне середовище іонів лантану - блокатора кальцієвих каналів на клітинній мембрані - практично повністю знімає стимулюючий ефект високих концентрацій калію стосовно біосинтезу альдостерону [23]. Додавання до інкубаційного середовища 1 ммоль/л ЕГТА - специфічного хелатора кальцієвих іонів - призводить до такого самого ефекту [23]. Синтез альдостерону за високих концентрацій калію пригнічується, але у цьому разі спостерігається посилення утворення гормону за низьких концентрацій калію, що подібне до посилення стероїдогенезу у присутності канаваніну. Цей факт може свідчити про те, що іонізований кальцій потрібен як для реалізації активаційних ефектів підвищення концентрацій калію, так і для гальмування синтезу альдостерону в середовищі з низьким рівнем калію.

Значну кількість агоністів та антагоністів кальцієвих каналів синтезовано на основі похідних 1,4-дигідропіридинів. Вивчаючи ряд нових речовин, ми знайшли сполуку ДГП-51, у присутності якої повністю блокувався вхід іонів Ca^{2+} до адренкортикоцитів під впливом підвищення вмісту K^+ в середовищі [24]. Ця речовина помітно пригнічувала синтез альдостерону [25], особливо у разі підвищення концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі [26]. За присутності ДГП-51 також знижувалось

включення міченого холестерину в альдостерон у разі підвищення рівня K^+ .

Вхід іонів Ca^{2+} до адренкортикоцитів за підвищення вмісту K^+ в середовищі повністю блокувався літійом [27]. Відомо, що літій є інгібітором обміну фосфоінозитидів. Одночасно літій перешкоджає активізації біосинтезу альдостерону калієм [27]. Ці дані підтверджують важливу роль іонів Ca^{2+} в регуляції секреції альдостерону іонами K^+ .

Сучасні уявлення про перенесення сигналів агоністів, як ми згадували вище, передбачають зміну швидкості процесів фосфорилування та (або) дефосфорилування білків. Ми перевірили можливість участі кіназних систем у перенесенні сигналу іонів K^+ .

Вміст cAMP у зрізах кори надниркових залоз морських свинок значно збільшувався за підвищення концентрації K^+ у інкубаційному середовищі [19, 20]. У зрізах і в диспергованих клітинах за цих умов спостерігається посилення фосфорилування білків [19, 23]. Важливо відзначити, що фосфорилування білків за підвищення концентрації K^+ пригнічується блокатором кальцієвих каналів лантаном, хелатором кальцію EGTA та інгібітором кальмодулінзалежної протеїнкінази хлорпромазином [23].

Висловлено припущення, що вирішальну роль у проведенні регуляторного сигналу іонів калію в адренкортикоцитах відіграє Ca^{2+} та Ca^{2+} /кальмодулінзалежна протеїнкіназа, а протеїнкіназа C не відіграє суттєвої ролі в активації секреції альдостерону іонами K^+ [28].

Протеїнкіназа C на сьогодні вважається одним з найважливіших компонентів у системі месенджерів. Раніше її роль у перенесенні сигналів K^+ не вивчалась, тому ми визначали активність протеїнкінази C у мікосомах та цитозолі, які виділяли з тканини надниркових залоз, попередньо проінкубованих у середовищі з різними концентраціями калію. Доведено, що підвищення вмісту калію в середовищі до 5-11 ммоль/л призводить до активації фермента у мікосомальній фракції, при цьому активність протеїнкінази в цитозолі дещо знижується [23]. Це явище може розглядатися як наслідок транслокації частини фермента з цитозолу у мікосому за підвищення вмісту іонів калію в інкубаційному середовищі. Внесення в середовище іонів літію повністю зупиняє транслокацію - за збільшення концентрації K^+ в середовищі спостерігається різке підвищення активності протеїнкінази C в цитозолі. Позаяк літій блокує також вхід Ca^{2+} в клітини у разі підвищення рівня K^+ [27], то блокада відповіді адренкортикоцитів, що спостерігається у присутності літію, на високу концентрацію K^+ явно свідчить про значення фосфоінозитидних месенджерів у здійсненні регуляторних впливів K^+ .

Надзвичайно важливим для розуміння проблеми регуляції біосинтезу альдостерону (як, зрештою, і регуляції інших процесів) є питання: яка реакція є адресатом месенджерних сигналів? Де закінчується сигнальний зв'язок і починається реалізація сигналів? Деяку інформацію для розуміння цих питань дали наші дослідження. Внаслідок підвищення концентрації K^+ у середовищі мічення ядерної РНК уридином значно посилювалось, а літій повністю гальмував приріст радіоактивності за високої концентрації K^+ [29]. Збільшення концентрації K^+ викликало активізацію мічення рибосомальних та месенджерних РНП. При цьому вірогідно відбувалось прискорення дозрівання і переносу РНП з ядра в цитозоль, оскільки зрілі мРНП та рРНП, що містили мітку, з'являються тільки в тканині, яка

інкубована у присутності 8,5 ммоль/л K^+ [29]. У разі передінкубації з літієм повністю знімався ефект високої концентрації K^+ . Ці дані дозволяють припустити, що кінцевим пунктом перенесення інформації є білоксинтезуючий апарат, де, імовірно, здійснюється синтез ферментів, потрібних для утворення стероїдних гормонів.

Наведені у нашому огляді дані свідчать про важливу роль пролактину та іонів K^+ у регуляції аденокортикальної функції. Вони вказують на участь протеїнкіназ у перенесенні й ампліфікації сигналів цих агоністів. Принципова відміна дії досліджених агоністів, очевидно, полягає в кінцевих механізмах реалізації сигналів. Пролактин чинить мітогенну дію, а іони K^+ активізують біосинтез альдостерону, індукуючи утворення ферментів стероїдогенезу.

Література

1. Kelly P.A., Djiane J., Postelvinay M.C., Edery M. The prolactin / growth hormone receptor family // *Endocr. Rev.* 1991, **12**, N 3, 235-251.
2. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Горбань Е.Н., Микоша А.С. Фосфолипидный состав и связывание АКТГ в микросомах коры надпочечников морских свинок, получавших пролактин // *Докл. АН УССР, сер. Б.* 1990, N 2, 70-73.
3. 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 // *Бюлл. exper. биол. мед.* 1989, N 8, 177-179.
4. Ontjes D.A., Ways K.D., Mahaffer D.D. et. al. ACTH receptors and the effect of ACTH on adrenal organelles // *Ann. New York Acad. Sci.* 1977, **297**, 295-312.
5. Saez J.M., Begeot M., Durand Ph. Recepteurs de l'ACTH // *Ann. Endocrinol.* 1989, **50**, 409-417.
6. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Модулирование пролактином изменений уровня сAMP и сGMP, вызываемых кортикотропином, в клетках коры надпочечников // *Деп. в ВИНТИ 12.05.89, N 3152, В 59.*
7. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Ковзун Е.И., Микоша А.С. Анаболическое действие пролактина на метаболизм фосфатидилхолина в аденокортикоцитах морских свинок // *Укр. биохим. журн.* 1991, **63**, N 5, 73-78.
8. Sautin Yu.Yu., Tronko N.D., Mikosha A.S. Effect of prolactin on phosphatidylcholine hydrolysis via phospholipase C in isolated adrenocortical cells of guinea pig // *Biomed. Sci.* 1990, **1**, 178-182.
9. Sautin Yu.Yu., Tronko N.D., Mikosha A.S. In vitro activation of protein kinase C by prolactin in guinea pig adrenal cortex // *Biomed. Sci.* 1991, **2**, 198-204.
10. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Активация протеинкиназы в изолированных ядрах коры надпочечников свиней пролактином // *ДАН.* 1992, **323**, N 3, 585-587.
11. Sautin Yu.Yu., Mikosha A.S. Prolactin-induced activation of protein kinase C and endogenous protein phosphorylation in isolated nuclei of the adrenal cortex // *III European Congress of Endocrinology. Eur. J. Endocrinol.* 1994, **130**, Suppl. 2, 109.
12. Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C // *Science.* 1992, **258**, N 5082, 607-614.
13. Loffelholz K. Receptor regulation of choline phospholipid hydrolysis. A novel source of diacylglycerol and phosphatidic acid // *Biochem. Pharmacol.* 1989, **38**, N 10, 1543-1549.
14. Exton J.H. Signaling through phosphatidylcholine breakdown // *J. Biol. Chem.* 1990, **265**, N 1, 1-4.
15. Nelsestuen G.L., Bazzi M.D. Activation and regulation of protein kinase C enzymes // *J. Bioenerg. Biomembrane.* 1991, **23**, N 1, 43-62.
16. Rotenberg S.A., Weinstein I.B. Protein kinase C in neoplastic cells // *Biochemical and Molecular Aspects of Selected Cancer.* 1991, **1**, 25-73.

17. Sautin Yu.Yu., Chelnakova I.S., Tronko N.D., Mikosha A.S. Trophic effect and modulation of ACTH-dependent stimulation of steroidogenesis by prolactin in guinea pig adrenal cortex // *Endocr. Regulations*. 1992, **26**, 35-39.
18. Челнакова И.С., Пушкарев В.М., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Участие белкового синтеза в K^+ -зависимой активации биосинтеза гормонов в коре надпочечников морских свинок // *Пробл. эндокринологии*. 1990, **36**, N 6, 64-68.
19. Пушкарев В.М., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Участие cAMP в регуляции минералокортикоидной функции надпочечников ионами калия // *Биохимия*. 1989, **54**, N 2, 323-327.
20. Пушкарев В.М., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Влияние концентрации K^+ на скорость синтеза быстрометящихся белков в коре надпочечников // *Биохимия*. 1987, **52**, N 7, 1174-1179.
21. Пушкарев В.М., Тронько Н.Д., Микоша А.С., Комиссаренко В.П. Влияние ионов калия на синтез быстрометящихся белков в срезах надпочечников морских свинок // *Докл. АН УССР, сер. Б*. 1987, N 2, 61-63.
22. Пушкарев В.М., Тронько А.С., Микоша А.С. Зависимость регуляторного воздействия ионов K^+ на образование альдостерона в коре надпочечников от белкового синтеза // *Докл. АН СССР*. 1991, **318**, N 1, 241-244.
23. Pushkarev V.M., Mikosha A.S. The participation of cAMP and protein kinase C in the regulation of aldosterone biosynthesis by potassium // *Biomed. Sci*. 1991, **2**, 135-139.
24. Микоша А.С., Пушкарев В.М., Челнакова И.С., Ременников Г.Я. Регуляция биосинтеза гормонов в надпочечных железах морских свинок ионами калия при действии дигидропиридинов II. Возможные механизмы изменений стероидогенеза, вызываемых 1,4-дигидропиридинами, в диспергированных адренокортикоцитах // *Физиол. журн.* 1991, **37**, N 6, 60-65.
25. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Ременников Г.Я. и др. 1,4-дигидропиридины - возможные модуляторы секреции альдостерона корой надпочечных желез // *Докл. АН УССР, сер. Б*. 1989, N 11, 77-80.
26. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Челнакова И.С. и др. Регуляция биосинтеза гормонов в надпочечных железах морских свинок ионами калия при действии дигидропиридинов I. Анализ изменений стероидогенеза, вызываемых дигидропиридинами // *Физиол. журн.* 1991, **37**, N 6, 55-60.
27. Poushkariev V.M., Tronko N.D., Mikosha A.S. Inhibition of K^+ -dependent stimulation of aldosterone production by lithium // *Lithium*. 1991, **2**, 235-239.
28. Ganguly A., Chiou S., Fineberg N.S., Davis J.S. Greater importance of Ca^{2+} -calmodulin in maintenance of Ang II- and K^+ -mediated aldosterone secretion: lesser role of protein kinase C // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1992, **182**, N 1, 254-261.
29. Mikosha A.S., Pushkarev V.M., Tronko N.D., Yarovaya L.V. Lithium ions effect in vitro on K^+ -dependent stimulation of RNA and protein biosynthesis in adrenal cortex of guinea pig // *Lithium*. 1994, **5**, 47-52.

ПУТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ПЕРЕНОСА РЕГУЛЯТОРНЫХ СИГНАЛОВ ПРОЛАКТИНА И ИОНОВ КАЛИЯ В КЛЕТКАХ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Н.Д. Тронько, Ю.Ю. Саутин, В.М. Пушкарев, И.С. Челнакова, Е.И. Ковзун,
А.С. Микоша

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

Обобщены и обсуждаются результаты исследований, посвященных выяснению роли пролактина и ионов калия в регуляции функции коры надпочечников. Авторы исследовали воздействие пролактина на рецепцию АКТГ и пути переноса сигналов от рецепторов пролактина и кортикотропина. Установлено изменение уровня cAMP, cGMP, синтеза фосфолипидов и активности протеинкиназы С под влиянием пролактина, а также при повышении содержания K^+ в среде инкубации. Эффекты K^+ блокируются ингибиторами синтеза белка, ингибиторами кальциевых каналов и литием, тормозящим перенос сигнала фосфоинозитидным путем. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о важной роли пролактина и ионов K^+ в регуляции адренокортикальной функции.

INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAYS OF PROLACTIN AND POTASSIUM IONS IN THE ADRENAL CORTEX

N.D. Tronko, Yu.Yu. Sautin, V.M. Pushkarev, I.S. Chelnakova, E.I. Kovzun,
A.S. Mikosha

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

Results of research on the role of prolactin and potassium ions in regulation of adrenal function are summarized and discussed. Prolactin actions as modulator of ACTH receptors and signal transduction from prolactin and ACTH receptors were studied. The changes of cAMP and cGMP concentrations, phospholipids synthesis as well as protein kinase C activity in response to prolactin and the increase of K^+ concentration were observed. Effect of high potassium was prevented by protein biosynthesis inhibitors, calcium channel blockers and Li, which induced disruption of signal transduction by phosphoinositide pathway. On reviewed evidence it may be argued that prolactin and potassium ions play a important role in regulation of the adrenal function.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ РЕГУЛЯЦІЇ РЕПРОДУКЦІЇ ТА АДАПТАЦІЇ ВНАСЛІДОК ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

О.Г. Резніков, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко, П.В. Сініцин, Л.І. Полякова

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

Досліджено феноменологію віддалених наслідків пренатального іммобілізаційного стресу на нейроендокринну систему регуляції репродукції та адаптації у щурів у процесі індивідуального розвитку та вікової інволюції організму. Пренатальний стрес усував статеві відмінності щодо вмісту біогенних амінів та активності ароматази і 5 α -редуктази у преоптичній ділянці і медіобазальному гіпоталамусі щурів віком 10 діб. У ювенільних (віком 20 діб) та статевозрілих (3 міс) пренатально стресованих самців виявлено пригнічення гонадотропної реакції гіпофіза в системі зворотного зв'язку із статевими стероїдами, зниження чутливості гіпофіза до ЛГ-РГ та модифікацію норадренергічної реактивності за рахунок підвищення напруження норадренергічних нейронів головного мозку. Стрес-реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у статевозрілих щурів була послабленою. У старих (віком 20-21 міс) пренатально стресованих самців відзначено підвищення чутливості катехоламінергічної системи гіпоталамуса та посилення гормональної аденокортикальної реакції у відповідь на гострий стрес. Вплив пренатального стресу на морфофункціональний стан репродуктивної системи виявився у змінах вмісту андрогензв'язуючого білка у статевих залозах самців віком 20 діб, сперматогенезу у щурів віком 20 міс та порушенні строків статевого дозрівання і структури естральних циклів у статевозрілих самок. Віддалені ефекти пренатального стресу розглядаються як прояв порушень гормон-нейротрансмітерного імпринтингу нейроендокринної системи.

Ключові слова: пренатальний стрес, катехоламіни, індоламіни, ароматаза, 5 α -редуктаза, гіпоталамус, гіпофіз, надниркові залози, статеві залози, онтогенез.

Аномалії індивідуального розвитку організму та його окремих фізіологічних систем можуть виникати внаслідок патогенної дії стресу, гормонально-нейротрансмітерного дисбалансу та інших чинників, що впливають на організм, який розвивається, у ранньому онтогенезі, тобто внутрішньоутробно або незабаром після народження. Зокрема, стрес матері протягом останньої третини вагітності спричиняє розвиток синдрому пренатального стресу (СПС), що характеризується нейроендокринними порушеннями стрес-реактивності та статевої диференціації мозку (СДМ), а саме, статевої поведінки самців і фертильності та плодючості самок щурів [1-3]. У розвитку цих феноменів важливу роль відіграють індуковані пренатальним стресом (ПС) зміни рівнів катехоламінів (КА), статевих та глюкокортикоїдних гормонів в організмі матері та плода [4-7]. Між тим, нейроендокринні механізми розвитку СПС лишаються нез'ясованими. В пропонованій праці викладено основні результати вивчення фізіологічних та нейрохімічних механізмів віддалених

наслідків ПС на центральні та периферичні ланки нейрогормональної регуляції репродукції та адаптації у щурів в процесі індивідуального розвитку та вікової інволюції організму.

Матеріали і методи

Дослідження виконано на щурах породи Вістар віком 10, 20 діб, 3 та 20 міс, що були народжені самками, яких протягом останнього тижня вагітності (з 15-ї по 21-шу добу) щодобово іммобілізували протягом 1 год. Контрольні групи склалися з потомків тварин, які не зазнали стресу.

У самців і самок віком 10 діб у дискретних структурах мозку, медіобазальному гіпоталамусі (МБГ) та преоптичній ділянці (ПД), досліджували вміст катехоламінів флуориметричним методом [8] та індоламінів - за допомогою високоефективної рідинної хроматографії [9]. Активність ферментів метаболізму тестостерону (Т), ароматази (естрогенсинтетаза, КФ 1.14.14.1) та 5 α -редуктази (3-оксо-5 α -стероїд:НАДФ⁺-ен-оксидоредуктаза, КФ 1.3.1.22) у ПД та МБГ вивчали за допомогою модифікованого методу MacLusky і співавторів [10]. Морфометричне дослідження об'єму ядер нейронів супрахіазматичного ядра було проведено за допомогою окуляр-мікрометра АМ-9-2.

Чутливість гіпоталамо-гіпофізарної системи зворотного зв'язку до андрогенів та їхніх метаболітів визначали у самців віком 20 діб та 3 міс за допомогою функціональних проб з антиандрогеном ніфтолідом (Нф; двічі по 25 мг/кг маси тіла, перорально з інтервалом 12 год) та інгібітором ароматази андроста-1,4,6-тріен-3,17-діоном (АТД; двічі по 25 мг/кг маси тіла, внутрішньом'язово з інтервалом 12 год). Висновки робили на підставі визначення активності ароматази та 5 α -редуктази у гіпоталамусі, вмісту біологічно активного ЛГ [11] та Т (радіоімунологічний аналіз із застосуванням антисироватки до Т виробництва ІБОХ АН Беларусі) у плазмі крові. У самців віком 3 міс було вивчено реактивність гіпофіза до екзогенного ЛГ-РГ, який було інфузовано через попередньо введений у зовнішню яремну вену під легким ефірним наркозом силастиковий катетер [12]. Проби крові для визначення вмісту біоактивного ЛГ відбирали із катетера до та через 15 хв після введення ЛГ-РГ (25 нг у 250 мкл 0,9 % розчину NaCl).

Норадренергічну реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГНС) досліджували на наркотизованих хлоралгідратом статевозрілих тваринах за допомогою інтравентрикулярної інфузії 10 мкг норадреналіну бітартрату у 2 мкл 0,9 % розчину NaCl, що було здійснено під стереотаксичним контролем [13]. Зразки крові для визначення вмісту кортикостерону флуориметричним методом [14] відбирали із внутрішньовенного катетера до та через 30, 60 та 90 хв після інфузії норадреналіну. Стрес-реактивність ГНС вивчали у самців віком 3 та 20 міс, що зазнали гострого іммобілізаційного стресу протягом 1 год. Тварини були декапітовані відразу після закінчення дії стресу. У гіпоталамусі визначали вміст катехоламінів, у плазмі крові - рівень кортикостерону.

Статистичну обробку даних проведено з використанням парного і непарного критерію t Стьюдента та непараметричного критерію U Уїлкоксона-Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Вивчення нейрохімічних механізмів дії ПС на мозок, що розвивається, у критичний період СДМ засвідчило, що в цей процес залучені КА та статеві стероїдні гормони. Відомо, що збереження статевих відмінностей щодо вмісту біогенних амінів, а також локального утворення естрогенів у мозку щурів у пре- та постнатальний періоди залежить від рівня андрогенів і є необхідною умовою СДМ [15-18]. Нами виявлено статеві відмінності стосовно ароматазної активності, вмісту норадреналіну (НА), 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-ГІОК) та обігу серотоніну (СТ) у ПО, а також вмісту дофаміну (ДА) у МБГ інтактних щурів віком 10 діб (табл. 1). У самців активність ароматази, вміст 5-ГІОК та обмін СТ у ПД, а також вміст ДА у МБГ були значно вищими, ніж у самок ($P < 0,05$). Концентрація НА у ПД самців була майже вдвічі нижчою, ніж у самок ($P < 0,05$). Для 5 α -редуктазної активності у ПД інтактних тварин також було помічено статеві відмінності, причому у самок активність ферменту була

Вплив пренатального стресу на статевий диморфізм вмісту біогенних амінів та функціонального метаболізму тестостерону у преоптичній ділянці мозку й медіобазальному гіпоталамусі щурів віком 10 діб

Досліджувані показники	Інтактні		Пренатально стресовані	
	самки	самці	самки	самці
<i>Преоптична ділянка</i>				
Норадреналін, нмоль/г тканини	4,39±0,56	2,95±0,18 ^a	3,49±0,44	4,71±0,64 ^b
Дофамін, нмоль/г тканини	3,98±0,19	3,85±0,36	3,05±0,26 ^a	5,94±1,57
Серотонін, нг/мг тканини	0,56±0,04	0,65±0,13	0,45±0,09	0,44±0,04
5-Гідроксіндолоцтова кислота, нг/мг тканини	0,52±0,09	1,07±0,29 ^a	0,92±0,04 ^a	0,79±0,12
Ароматаза, пмоль естрадіолу/год/г тканини	0,404±0,055	0,616±0,071 ^a	0,423±0,038 ^b	0,385±0,052 ^b
5α-Редуктаза, пмоль/5α-відновлених метаболітів/год/г тканини	14,34±2,24	0,16±1,86 ^a	12,06±1,83	18,63±1,97 ^{bc}
<i>Медіобазальний гіпоталамус</i>				
Норадреналін, нмоль/г тканини	1,95±0,15	2,56±0,27 ^c	1,73±0,04	2,07±0,14 ^c
Дофамін, нмоль/г тканини	2,43±0,14	4,72±0,75 ^a	3,26±0,29 ^a	3,84±0,49 ^a
Серотонін, нг/мг тканини	1,12±0,25	1,32±0,09	0,82±0,06	1,23±0,05 ^c
5-Гідроксіндолоцтова кислота, нг/мг тканини	1,19±0,20	1,53±0,17	1,06±0,09	2,22±0,32 ^a
Ароматаза, пмоль естрадіолу/год/г тканини	0,289±0,044	0,253±0,040	0,313±0,053	0,171±0,046
5α-Редуктаза, пмоль 5α-відновлених метаболітів/год/г тканини	8,82±2,20	8,25±2,23	9,91±1,40	22,45±3,51 ^{abc}

Примітка: а - $P < 0,05$ порівняно з інтактними самками; в - $P < 0,05$ - з інтактними самцями; с - $P < 0,05$ - з пренатально стресованими самками

вищою, ніж у самців (див. табл. 1). ПС усував статеві розбіжності щодо вмісту КА за рахунок збільшення концентрації НА у ПД самців і ДА у МБГ самок, а також зменшення вмісту ДА у ПД самок. Концентрація 5-ГІОК та метаболічне перетворення СТ у ПД пренатально стресованих самок наростали. Під впливом ПС швидкість утворення естрогенних метаболітів із андрогенів у ПД самців знижувалась, а у самок, навпаки, підвищувалася. Під дією ПС статеві відмінності 5α-відновлення Т зберігались у ПД, але активність ферменту у самців ставала вищою, ніж у самок. У МБГ ПС індукував появу статевих відмінностей щодо вмісту НА та 5α-редуктазної активності, яких не було зафіксовано у інтактних тварин. Морфологічним еквівалентом ефекту ПС на СДМ є зміни статевого диморфізму в секс-диморфних ділянках мозку щурів віком 10 діб. Під впливом ПС відбувалося нівелювання статевих відмінностей у супрахіазматичному ядрі медіальної преоптичної ділянки (СХЯ-МПД) за рахунок зменшення кількості великих нейроцитів у пренатально стресованих самців до рівня, притаманного самкам (рис. 1). Така неповна

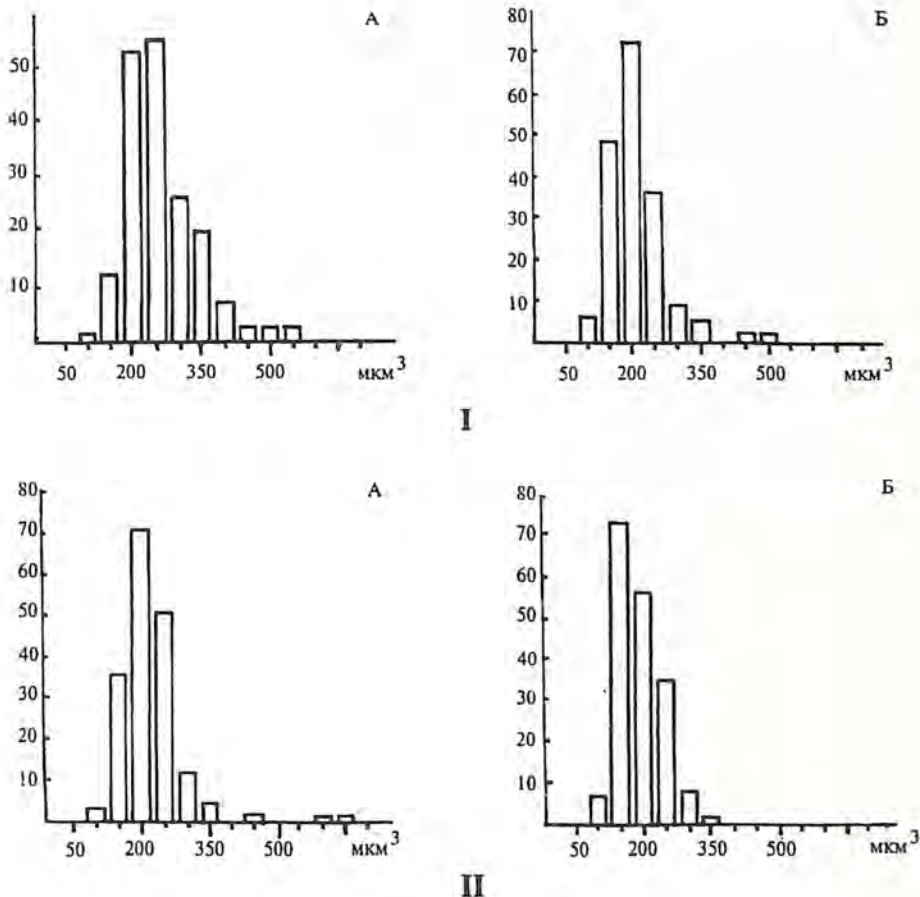


Рис. 1. Частотний розподіл об'ємів ядер нейронів супрагіазматичного ядра гіпоталамуса інтактних (I) і пренатально стресованих (II) шурів віком 10 діб. А - самці; Б - самки.

маскулінізація секс-диморфних ядер МПД може бути зумовлена гальмівним впливом стресу організму матері на рівень Т у крові плодів чоловічої статі [19, 20]. Цілком імовірно, що рання постнатальна модифікація моноамінергічної системи мозку у пренатально стресованих потомків зумовлена змінами активності ферменту синтезу КА тирозингідроксилази та ароматазної активності Т у плодів та новонароджених самців [21-23], спричиненими підвищенням рівня глюкокортикоїдів у крові стресованих вагітних самок [7]. Ця гіпотеза узгоджується з нашими попередніми спостереженнями про функціональний зв'язок між ароматизацією андрогенів та вмістом КА у гіпоталамусі у критичний постнатальний період СДМ [24].

Згідно з теорією гормон-медіаторного імпринтингу нейроендокринної регуляції репродукції [25], рання модифікація статевого диморфізму моноамінергічної системи та метаболізму андрогенів у секс-диморфних

ділянках мозку під впливом пренатального стресу може детермінувати розвиток тривалих змін секс-специфічних характеристик репродуктивної функції та статевої поведінки дорослих тварин. Цей висновок підтверджується даними про стрес-індуковане зниження ароматазної активності у гіпоталамусі самців віком 20 днів до рівня, притаманного самкам. Посилення локального утворення 5α -відновлених метаболітів Т, і передусім, дигідротестостерону, у гіпоталамусі пренатально стресованих самців віком 20 та 90 днів може бути причиною подальшого зниження чутливості гіпофіза до ЛГ-РГ у статевозрілих тварин.

Завершення пубертатії у самців шурів супроводжується зниженням чутливості негативного зворотного зв'язку до стероїдів [26]. Певна роль у формуванні гонадостату у самців належить ароматизації андрогенів у мозку [27]. За допомогою функціональних проб з інгібітором ароматази АТД та блокатором тканинних рецепторів андрогенів Нф було виявлено ПС-індуковані зміни чутливості гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи, відповідно до естрогенів і андрогенів у статевонезрілих та статевозрілих шурів. У інтактних самців обох вікових груп АТД, інгібуючи утворення естрогенів у гіпоталамусі, порушував систему контролю за гонадотропною функцією гіпофіза і індукував зростання секреції ЛГ та посилення стероїдогенезу в статевих залозах (табл. 2). У пренатально стресованих самців введення АТД не спричиняло підвищення рівня ЛГ, що може бути зумовлено зниженням чутливості гіпоталамо-гіпофізарного комплексу до естрогенного контролю за принципом негативного зворотного зв'язку. Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи на введення Нф у інтактних та пренатально стресованих самців пре- та постпубертатного віку була подібною до спостережуваної у разі введення АТД (див. табл. 2), але реалізувалася за іншим механізмом. Нф, блокуючи рецептори андрогенів у тканинах-мішенях, усував інгібуючий вплив циркулюючих андрогенів на секрецію гонадотропінів. Відсутність реакції гіпофіза на введення Нф у пренатально стресованих самців певною мірою можна

Таблиця 2

Вплив АТД і ніфголіді на метаболізм тестостерону в гіпоталамусі та вміст ЛГ й тестостерону у крові пренатально стресованих статевонезрілих самців шурів

Група тварин	n	Ароматаза, пмоль естрадіолу/год/г тканини	5α -Редуктаза, пмоль 5α -відновлених етаболітів/год / г / тканини	ЛГ, МО/л	Тестостерон нмоль/л
Інтактні	6	1,573±0,261	13,82±0,62	1,86±0,16	3,36±0,72
Пренатально стресовані	6	0,800±0,085	51,63±13,22	1,54±0,20	4,24±0,54
Інтактні+АТД	5	0,349±0,052 ^а	50,28±13,11 ^а	3,50±0,32 ^а	14,48±1,25 ^а
Пренатально стресовані + АТД	6	0,396±0,043 ^в	35,65±4,03	2,05±0,20	12,68±1,26 ^в
Інтактні+Нф	7	0,442±0,051 ^а	22,43±7,78	3,12±0,29 ^а	11,37±2,56 ^а
Пренатально стресовані+Нф	6	0,674±0,309	19,73±3,16 ^а	1,91±0,18	10,18±0,78 ^в

Примітка: а - $P < 0,05$ порівняно з інтактними самцями; в - $P < 0,05$ порівняно з пренатально стресованими самцями

пояснити зниженням 5 α -редуктазної активності, а, отже, й підвищенням концентрації Т у гіпоталамусі ювенільних тварин, унаслідок чого секреція ЛГ гальмувалася за типом негативного зворотного зв'язку. У статевозрілих тварин певна роль у реалізації стрес-індукованих змін чутливості системи зворотного зв'язку до стероїдів належить зниженій реакції гонадотропоцитів гіпофіза на введення екзогенного ЛГ-РГ (рис. 2).

Таким чином, одержані дані дозволяють зробити висновок про модифікуючий вплив пренатального стресу на становлення механізму регуляції гонадотропної функції гіпофіза та, як наслідок цього, зниження функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи.

Індуковані пренатальним стресом зміни функціонального стану статевих залоз у самців та самок щурів різних вікових груп проявилися достовірним зниженням рівня андрогензв'язуючого білка у статевих залозах тварин віком 20 діб, віковою інволюцією сперматогенезу у старіючих самців та затримкою статевого дозрівання й зміною структури естральних циклів у самок віком 3 міс.

Пренатальний стрес порушує стан нейрохімічних механізмів головного мозку у дорослих і старих потомків стресованих матерів, що супроводжується довготривалими змінами вмісту та обігу КА і СТ у багатьох ядрах гіпоталамуса й інших ділянках мозку [28-31]. У наших дослідженнях ми виявили підвищення базального рівня ДА у гіпоталамусі як дорослих, так і старіючих пренатально стресованих самців щурів (табл. 3). Ця обставина є однією із причин спостережуваної гіпогалакції у потомства щурів, підданих стресовому впливу у пренатальний період життя [32]. Базальний рівень НА у гіпоталамусі не змінювався під впливом пренатального стресу у статевозрілих тварин, але значно знижувався у старих щурів. Спостережувані нами вікові зміни щодо вмісту НА в гіпоталамусі можуть бути спричинені деяким функціональним дефіцитом КА-ергічної системи, що виникає під час старіння [33, 34].

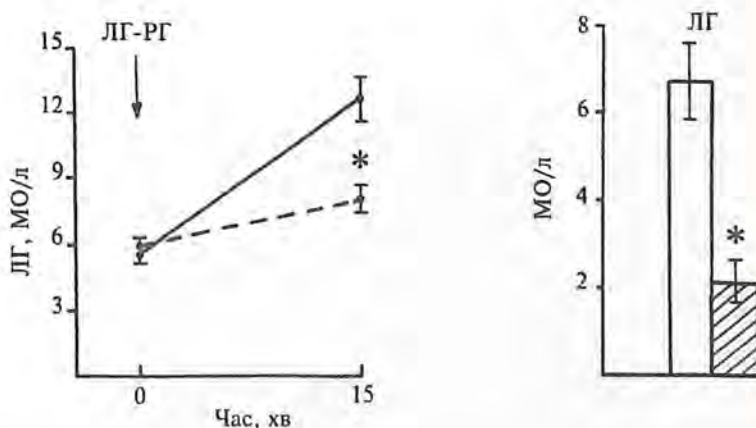


Рис. 2. Реакція гіпофіза на введення ЛГ-РГ у статевозрілих пренатально стресованих самців щурів. * - $P < 0,05$ порівняно з контролем.

—, □ - контроль; ----, ■ - пренатальний стрес.

Дослідження впливу пренатального стресу на НА-ергічну та стрес-реактивність ГГНС у статевозрілих і старих самців показали наявність віддалених модифікацій регуляторних механізмів стресовими впливами в ранньому онтогенезі. За даними Н.Н.Дигало та Е.В.Науменко [35], введення НА у бічний шлуночок головного мозку спричиняє активацію ГГНС як у інтактних щурів, так і у тварин, що зазнали впливу пренатального гормонального дисбалансу. У наших дослідженнях інтравентрикулярна інфузія НА у 3-й шлуночок головного мозку супроводжувалась активізацією ГГНС як у інтактних, так і у пренатально стресованих тварин (рис. 3). Однак на відміну від інтактних щурів, гормональна реакція на введення НА у тварин, що були піддані дії пренатального стресу, була дещо сильнішою і повільніше згасала після первинного високого підйому. Очевидно, пренатальний стрес спричинює модифікацію НА-ергічної реактивності у статевозрілих самців щурів у напрямі підвищення напруження НА-ергічних нейронів головного мозку.

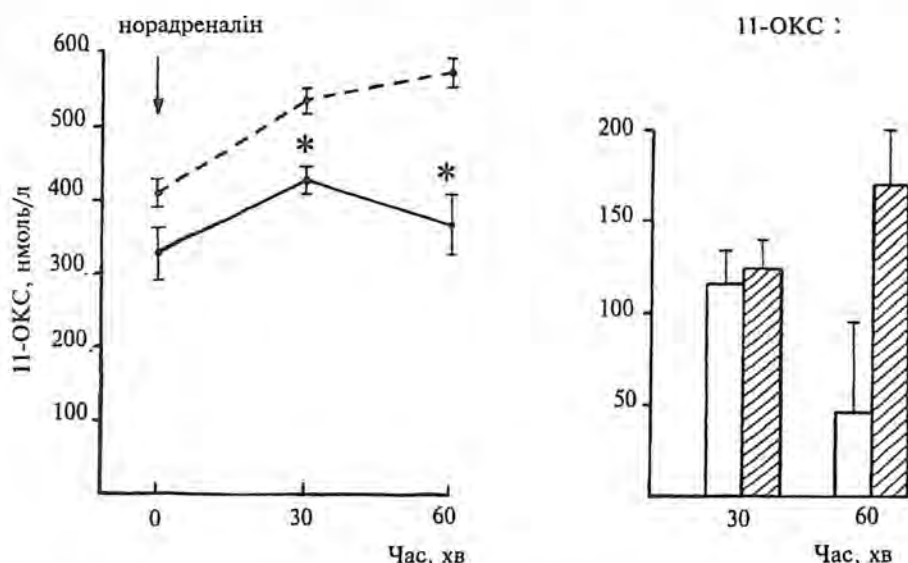


Рис. 3. Вплив внутрішньомозкового введення норадреналіну на вміст 11-ОКС в крові статевозрілих пренатально стресованих самців щурів. * - $P < 0,05$ порівняно з контролем. — , □ - контроль; ···· , ■ - пренатальний стрес

Водночас нами виявлено зниження реактивності НА-ергічної системи гіпоталамуса та адренокортикальної системи на гострий стрес у статевозрілих пренатально стресованих щурів (табл. 3). Пренатальний стрес супроводжується слідовою реакцією активізації структурних компонентів гіпофізарно-надниркової системи дорослих тварин. Додаткова гостра іммобілізація пренатально стресованих тварин спричинює типову, проте дещо послаблену, реакцію ультраструктур аденогіпофіза і надниркових залоз. Структурно-функціональні резерви досліджуваних органів при цьому не виявляють ознак виснаження. Відсутність реакції

КА-ергічної системи на гострий стрес, цілком вірогідно, є наслідком ранніх постнатальних змін КА-ергічної активності гіпоталамуса, зумовлених стрес-індукованим гормональним дисбалансом у пренатальний період. Це підтверджується даними ряду авторів [36,37], за якими у дорослих потомків матерів з підвищеним рівнем глюкокортикоїдів у крові вміст НА в гіпоталамусі не знижувався на тлі емоційного стресу. Пренатальне підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові модифікує не лише вихідну активність тирозингідроксилази - ключового ферменту синтезу КА, але й механізм його швидкої активізації в умовах стресу. Раніше повідомлялося, що у самок щурів, підданих стресу під час вагітності, народжувалося потомство із значним підвищенням концентрації АКТГ і кортикостерону у плазмі крові [38]. Ця підвищена активність гіпофізарно-надниркової системи, імовірно, реалізується через β -адренергічні рецептори за участю НА-ергічних стимулів [39].

Таблиця 3

Вміст катехоламінів у гіпоталамусі та рівень кортикостерону в плазмі крові пренатально стресованих статевозрілих і старих самців щурів, підданих гострому стресу

Група тварин	Катехоламіни, нмоль/г тканини		Кортикостерон, нмоль/л
	Норадреналін	Дофамін	
<i>С т а т е в о з р і л і (3 м і с)</i>			
Інтактні	8,36 ± 0,36	4,64 ± 0,20	762,2 ± 20,2
Інтактні + гострий стрес	6,34 ± 0,17 ^a	4,82 ± 0,15	1990,9 ± 34,6 ^a
Пренатально стресовані	8,00 ± 0,17	5,37 ± 0,21 ^a	720,3 ± 24,9
Пренатально стресовані + гострий стрес	7,21 ± 0,59	5,29 ± 0,49	1107,6 ± 31,5 ^{bc}
<i>С т а р і (20-21 м і с)</i>			
Інтактні	3,99 ± 0,13	2,74 ± 0,18	817,9 ± 134,5
Інтактні + гострий стрес	2,46 ± 0,22 ^a	2,89 ± 0,36	930,3 ± 171,8
Пренатально стресовані	3,45 ± 0,19 ^a	4,10 ± 0,16 ^a	577,4 ± 103,1
Пренатально стресовані + гострий стрес	2,85 ± 0,19 ^b	3,13 ± 0,35 ^b	1154,8 ± 153,4 ^b

П р и м і т к а: а - $P < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами; в - $P < 0,05$ порівняно з пренатально стресованими щурами; с - $P < 0,05$ порівняно з інтактними + гострий стрес

Відомо, що у процесі старіння знижується адаптивний компонент стресу, активізується ГГНС, зростає напруга антистресових механізмів, що веде до розвитку вікового стрес-синдрому [40]. У наших дослідженнях встановлено, що пренатальний стрес спричиняє певні зміни стрес-реактивності ГГНС у старих тварин (табл. 3). На гіпоталамічному рівні це проявилось полегшенням стресової реакції КА-ергічної системи, що свідчить про підвищення чутливості цієї системи до дії подразника. У старих пренатально стресованих щурів відзначено посилення гормональної відповіді адренкортикальної системи на гострий стрес. Результати морфологічних досліджень вказують на ознаки напруження структурно-функціональних резервів гіпофізарно-надниркової системи, що пов'язано, певно, з активізацією виведення гормонів, а не зі стимуляцією біосинтетичних процесів [41].

Основним висновком досліджень є те, що в основі механізмів патогенного впливу пренатального стресу на репродуктивну функцію та

адаптацію лежать порушення гормон-медіаторного імпринтингу нейроендокринної системи. Одержані дані є експериментальним обґрунтуванням можливості перинатального програмування темпів вікової інволюції адаптивних властивостей організму та профілактики порушень нейрогормональної регуляції репродукції у статевозрілому віці.

Дослідження підтримано грантами Міжнародного Наукового Фонду Дж. Сороса UAP000 та UAP200. 11

Література

1. Ward I. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males // *Science*. 1972, **175**, 82-84.
2. Herrenkohl L.R. Prenatal stress reduced fertility and fecundity in female offspring // *Science*. 1978, **206**, 1097-1099.
3. Takahashi L.K., Baker E.W., Kalin N.H. Ontogeny of behavioral and hormonal response to stress in prenatally stressed male rat pups // *Physiol. Behav.* 1990, **47**, 357-364.
4. Rohde W., Ohkawa T., Dobashi K. et al. Acute effects of maternal stress on fetal blood catecholamines and hypothalamic LH-RH content // *Expl clin. Endocr.* 1983, **82**, 268-274.
5. Salisburg R., Reed J., Ward I.L., Weisz J. Plasma luteinizing hormone levels in normal and prenatally stressed male and female rat fetuses and their mothers // *Biol. Reprod.* 1984, **40**, 111-117.
6. Stahl F., Gotz F., Poppe I. et al. Pre- and early postnatal testosterone levels in rat and human // *Hormones and Brain Development*. V.3. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical. 1978, 99-109.
7. Ward I.L., Weisz J. Differential effects of maternal stress on circulating levels of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetuses and their mothers // *Endocrinology*. 1984, **114**, 1635-1643.
8. Jacobowitz D., Richardson J. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain region // *Pharmac. Biochem. Behav.* 1978, **8**, 515-519.
9. Krstulovic A.M., Matzura C. Rapid analysis of tryptophan metabolites using reversed-phase high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection // *J.Chromat.* 1972, **163**, 72-76.
10. MacLusky N.J., Philip A., Hulburt C., Naftolin F. Estrogen formation in the developing rat brain: sex differences in aromatase activity during early postnatal life // *Psychoneuroendocrinology*. 1985, **77**, 366-361.
11. Baraghini C.F., Celani M.F., Zaidi A.A. et al. Problems associated with the in vitro bioassay of serum luteinizing hormone (LH) on mouse Leydig cell preparations: methodological aspects // *J. Endocr. Invest.* 1984, **7**, Suppl.3, 23-31.
12. Harms P., Ojeda S. A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat jugular vein // *J. Appl. Physiol.* 1974, **36**, 391-392.
13. Antunes-Rodrigues J., McCann S.M. Chemical stimulation of water sodium chloride and for intake by injection of cholinergic and adrenergic drugs into the third brain ventricle // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1970, **133**, 1464-1470.
14. Moor P. de, Steeno O., Raskin M., Hendrik A. Fluorimetric determination of the plasma 11-hydroxycorticosteroids in man // *Acta endocr.* 1960, **33**, 297-307.
15. Носенко Н.Д. Новые данные об участии биогенных моноаминов в андрогензависимой половой дифференциации гипоталамуса // *Актуальные вопросы современной эндокринологии. Нейробиологические аспекты*. М., 1981, 188-192.
16. Reznikov A.G., Nosenko N.D. Some considerations on interrelation between catecholestrogens and catecholamines in androgen-dependent differentiation of the hypothalamus // *Neuroendocrinology: New Frontiers*. Tubingen: Brain Research Promotion, 1990, 97-103.
17. Siddiqui A., Gilmore D., Clark J. Regional differences in the indoleamine content of the rat brain: effects of neonatal castration and androgenization // *Biogenic Amines*. 1989, **6**, 105-114.

18. Tobet B.A., Baum M.G., Tang H.B. et al. Aromatase activity in the perinatal rat forebrain: Effects of age, sex and intrauterine position // *Dev. Brain Res.* 1985, **23**, 171-178.
19. Ward I. Sexual behavior. The product of perinatal hormonal and prepubertal social factors // *Sexual Differentiation. Handbook of Behavioral Neurobiology.* V.11. New York: Plenum Press. 1992, 157-180.
20. Kerchner M., Ward I.L. SDN-MPOA volume in male rats is decreased by prenatal stress, but is not related to ejaculatory behavior // *Brain Res.* 1992, **581**, 244-251.
21. Dygalo N.N., Yudin N.S., Naumenko E.V. Role of genetic factors in hormonal modification of brain catecholaminergic activity // *Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms.* V.1. New York: Gordon and Breach, 1989, 277-284.
22. Weisz J., Brown B., Ward I.L. Maternal stress decreases steroid aromatase activity in brains of male and female rat fetuses // *Neuroendocrinology.* 1982, **35**, 374-379.
23. Reznikov A.G. Contribution of hypothalamic aromatase to maturation and functioning of rat neuroendocrine reproduction system // XXXII IUPS Congress (Glasgow, 1-6 Aug. 1993), Abstr. 104, 1/P, p.114.
24. Reznikov A.G., Nosenko N.D. Prevention of the anovulatory syndrome and testosterone-induced rise in catecholamine level in the hypothalamus of newborn rats with steroid aromatase inhibitors // *Expl. clin. Endocr.* 1987, **90**, 185-189.
25. Reznikov A.G. Hormone - Transmitter Imprinting in the Neuroendocrine Control of Reproduction, V.7, Part 4. Harwood Academic Publishers, 1994. 50 p.
26. Mahesh V.B., Nazian S.J. Role of sex steroids in the initiation of puberty // *J. Steroid Biochem.* 1979, **11**, 586-591.
27. Резников А.Г., Сеницын П.В. Роль метаболизма тестостерона в гипоталамусе в регуляции гонадотропной функции гипофиза у самцов крыс пре- и постпубертатного возраста // *Пробл. эндокринолог.* 1990, **36**, N 5, 68-71.
28. Peters D.A.V. Prenatal stress: effects on brain biogenic amine and plasma corticosterone levels // *Pharmac. Biochem. Behav.* 1982, **17**, 721-725.
29. Moyer J.A., Herrenkohl L.R., Jacobowitz D.V. Effects of stress during pregnancy on catecholamines in discrete brain regions // *Brain Res.* 1978, **121**, 385-393.
30. Huttunen M.O. Persistent alteration of turnover of brain noradrenaline in the offspring of rats subjected to stress during pregnancy // *Nature.* 1971, **230**, 53-55.
31. Plant S.M., Graham C.W., Leiner K.Y. Effect of prenatal maternal handling and rearing with acts on behavior, brain weight and whole brain serotonin levels // *Dev. Psychobiol.* 1972, **5**, 215-221.
32. Алиев М.Г., Гусейнова Н.И. Влияние хронического стресса во время беременности на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у потомства // *Пробл. эндокринолог.* **32**, N 2, 79-83.
33. Rodriguezgomez J.A., Delaraza C., Machado A., Cano J. The effect of age on the monoamines of the hypothalamus // *Mechanisms of Ageing and Development.* 1995, **77**, 185-195.
34. Cizza G., Pacak K., Kvetnansky R. et al. Decreased stress responsivity of central and peripheral catecholaminergic systems in aged 344 IN Fischer rats // *J. Clin. Invest.* 1995, **95**, 1217-1224.
35. Дыгало Н.Н., Науменко Е.В. Роль глюкокортикоидов матери во время беременности в определении реакции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы взрослого потомства при эмоциональном стрессе // *Докл. АН СССР.* 1982, **271**, N 4, 1003-1006.
36. Дыгало Н.Н. Влияние пренатального воздействия гидрокортизоном на реактивность взрослых крыс в условиях эмоционального стресса // *Изв. СО АН СССР.* 1978, вып.2, 130-133.
37. Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Кудрявцева Н.Н. Норадренилиновые механизмы головного мозга взрослых крыс после воздействия гидрокортизоном в пренатальный период // *Докл. АН СССР.* 1979, **248**, N 4, 1004-1006.
38. Takahashi L.K., Cai N., Turner J.G., Kalin N.H. Temporal characteristics of stress-induced secretion of pituitary-adrenal hormone and brain catecholamines in prenatally stressed male rat pups // *Soc. Neurosci. Abstr.* 1990, **16**, p.272.
39. Collu R. Neuroendocrine control of pituitary hormone secretion // *Pediatric Endocrinology.* New York: Raven Press Ltd., 1989, 1-36.

40. Фролькис В.В. Стресс-возраст-синдром // Физиол. журн. 1991, 37, N 3, 3-11.
41. Фролькис В.В. Старение. Нейрогормональные механизмы. К.: Наукова думка, 1981. 282 с.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКЦИИ И АДАПТАЦИИ ВСЛЕДСТВИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

А.Г.Резников, Н.Д.Носенко, Л.В.Тарасенко, П.В.Синицын, Л.И.Полякова
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 254114 Киев

Исследована феноменология отдаленных последствий пренатального иммобилизационного стресса на нейроэндокринную систему регуляции репродукции и адаптации у крыс в процессе индивидуального развития и возрастной инволюции организма. Пренатальный стресс устранял половые различия содержания биогенных аминов и активности ароматазы и 5α -редуктазы в преоптической области и медиобазальном гипоталамусе у крыс 10-дневного возраста. У ювенильных (в возрасте 20 дней) и половозрелых (3 мес) пренатально стрессированных самцов выявлено угнетение гонадотропной реакции гипофиза в системе обратной связи с половыми стероидами, снижение чувствительности гипофиза к ЛГ-РГ и модификацию норадренергической реактивности за счет повышения напряженности норадренергических нейронов головного мозга. Стресс-реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у половозрелых крыс была ослабленной. У стареющих (в возрасте 20-21 мес) пренатально стрессированных самцов отмечено повышение чувствительности катехоламинергической системы гипоталамуса и усиление гормональной адренокортикальной реакции в ответ на острый стресс. Влияние пренатального стресса на морфофункциональное состояние репродуктивной системы проявилось в изменениях содержания андрогенсвязывающего белка в половых железах самцов в возрасте 20 дней, сперматогенеза у крыс в возрасте 20 мес и нарушении сроков полового созревания и структуры эстральных циклов у половозрелых самок. Отдаленные эффекты пренатального стресса рассматриваются как проявление нарушений гормон-нейротрансмиттерного импринтинга нейроэндокринной системы.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DISORDERS IN REGULATION OF REPRODUCTION AND ADAPTATION DUE TO PRENATAL STRESS

A.G.Reznikov, N.D.Nosenko, L.V.Tarasenko, P.V.Sinitsyn, L.I.Polyakova
V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine

The effects of prenatal immobilization stress on neuroendocrine regulation of reproduction and adaptation in rats in ontogenesis and age involution were studied. Prenatal stress removed sexual differences in biogenic amines content and aromatase and 5α -reductase activities in the preoptic area and mediobasal hypothalamus in 10 day-old rats. In juvenile (20 day-old), mature (3 month-old) and ageing (20 month-old) males the oppression of hypothalamo-pituitary feedback regulation, decrease of pituitary responsiveness to LHRH, disturbances in the brain monoaminergic mechanisms and functional androgen metabolism as well as changes in stress-reactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis were observed. The remote effects of prenatal stress are suggested to be the manifestation of disturbances in hormone-neurotransmitter imprinting of neuroendocrine system.

ДЕЯКІ ДОСЯГНЕННЯ У СТВОРЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ*

Я.Г. Бальон, В.В. Корпачов

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

Приведено результати досліджень по створенню інгібіторів функції кори надниркових залоз, вказані галузі практичного застосування блокаторів адренкортикальної функції в експериментальній фізіології і патології ендокринної системи, а також в клінічній ендокринології і онкології. Особлива увага звернута на 2,4'-ДДД (хлодитан) - найбільш активний інгібітор стероїдогенезу, механізм його дії, перспективи пошуку нових антигормональних засобів.

Викладено сучасні уявлення про антиандрогени стероїдної і нестероїдної природи, показаний взаємозв'язок хімічної будови ряду карбоксанлідів та їх дії на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну систему і андрогенчутливі органи тварин і людей, передміхурову залозу, сім'яні пухирці, шкіру та її придатки. Розглянуто можливості застосування їх для лікування андрогензалежних захворювань, показано шляхи їх дії, схему антиандроген-рецепторної взаємодії. Значну увагу звернуто на 4'-нітро-3'-трифторметилізобутиранілід (ніфтолід) і його можливі метаболіти.

Обговорено нові підходи до синтезу тиреоїдних гормонів (тироксину, трийодтироніну) і питання організації їх випуску в Україні.

Ключові слова: кора надниркових залоз, хлодитан, статеві залози, антиандрогени, ніфтолід, тиреоїдні гормони, тироксин, трийодтиронін.

За останні десятиріччя увага багатьох дослідників була привернута до отримання сполук, які б цілеспрямовано діяли на окремі залози внутрішньої секреції. Особливо актуальним є пошук речовин, яким була б притаманна властивість гальмувати гормоноутворення в ендокринних залозах. Пригнічення функції останніх в результаті застосування антигормональних препаратів, не вдаючись до хірургічного втручання або іонізуючої радіації, є цінним засобом терапії ряду захворювань, що виникають в результаті надлишкової секреції гормонів.

За допомогою інгібіторів вдається виключати діяльність залоз внутрішньої секреції, що дає можливість в експерименті створювати моделі різних форм ендокринної патології, які майже адекватні хворобам людини. Ці моделі дуже зручні при вивченні етіології та патогенезу ендокринних захворювань, а також для дослідження нових способів їх лікування.

Тому-то наші зусилля були зосереджені на пошуках блокаторів функції ендокринних залоз як в ряді синтетичних аналогів гормонів, але позбавлених специфічної активності в периферичних органах-мішенях, так і серед сполук, що не мають структурних подібностей з гормонами. Як

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

відомо, фармакологія сьогодні має в своєму арсеналі ряд препаратів, за допомогою яких вдається гальмувати гормонотворення в залозах внутрішньої секреції. Наприклад, для щитовидної залози таким препаратом - є мерказоліл, гонадотропної функції гіпофіза - сігетин, острівців підшлункової залози - аллоксан, стрептозотонин тощо [1].

До недавнього часу не були відомі сполуки, які були б здатні гальмувати гормонотворення в корі надниркових залоз і були б придатні для експериментальних і клінічних цілей.

Вивчаючи дію на організм тварин різних інсектицидів, помітили [2], що технічний 1,1-ди (4'-хлорфеніл)-2,2-дихлоретан (ДДД) викликає у собак різку атрофію кори надниркових залоз. Це повідомлення було відправною точкою для інтенсивних пошуків нових активних засобів, здатних вибірково гальмувати секрецію кортикостероїдів.

Окрім ДДД, було вивчено багато інших сполук з подібною структурою і в першу чергу похідні 1,1-ди (4'-хлорфеніл)-1,1,1-трихлоретану (ДДТ). Проте серед багатьох випробуваних похідних ДДТ не знайдено препаратів, які б викликали атрофічні зміни в надниркових залозах, що виникають при дії аналогів ДДД [3].

Слід зауважити, що майже всі дослідники, які вивчали дію ДДТ і ДДД на кору надниркових залоз, користувались технічними препаратами, що використовувались в сільському господарстві і, як правило, були неоднорідними. Тому основна увага дослідників нашого Інституту була зосереджена на пошуках шляхів цілеспрямованого синтезу хімічно чистих похідних ДДТ і ДДД та вивченні їх дії на кіркову речовину надниркових залоз. Показано, що серед майже трьохсот аналогів ДДТ і ДДД найбільш активним інгібітором біосинтезу і секреції кортикостероїдів є 1-(2-хлорфеніл)-1(4'хлорфеніл)-2,2-дихлоретан (2,4'-ДДД). Переміщення атома хлору із орто- в мета- або пара-положення супроводжується послабленням адренкортиколітичної активності. Заміна атома хлору в молекулі ДДД метильними радикалами майже не впливає на активність стероїдогенезу, а при введенні двох етильних замісників викликає значне зменшення секреції кортикостероїдів. Зміна в молекулі ДДД числа атомів хлору, заміна їх на алкоксильні або аміноацильні групи, перетворення етанового фрагменту в етиленовий приводить до втрати цитотоксичної дії препарату, зберігаючи при цьому слабку здатність гальмувати гормонотворення в корі надниркових залоз [4].

Узагальнення даних про адренкортиколітичну активність похідних 1,1-дифенілетану показало, що вона падає у сполук, які містять в пара-положенні бензольного ядра електронноакцепторні замісники і підвищується при введенні електронодонорних замісників [5]. В зв'язку з цим, нами висловлено припущення, що існує взаємозв'язок між ліпофільністю аналогів ДДД і їх літичною дією на кору надниркових залоз. Для одержання більш активних, ніж 2,4'-ДДД сполук, очевидно, необхідно вводити в пара-положення фенільних кілець електронодонорні радикали - пропільні, бутильні і т.п., які при цьому будуть збільшувати ліпофільність молекули [6].

За силою гальмування гормонотворення в корі надниркових залоз аналоги ДДД загальної формули можна розташувати в такий ряд:



L-X і Y = 2 Cl, 4-Cl > dL - 2 -Cl, 4 -Cl > 2 -Cl, 4 -OCH₃ > 2-Cl, 4-Br > 4-C₂H₅, 4-C₂H₅ > 4-CH₃, 4-CH₃ > 2-Cl, 4-F > 3-Cl, 4-Cl > 4-Cl, 4-Cl.

Як видно із цього ряду, найбільш високу адренкортиколітичну активність проявляє лівообертаючий ізомер 2,4'-ДДД [5-7].

Результати експериментальних досліджень, малотоксичність 2,4'-ДДД (ЛД₅₀ для щурів і морських свинок > 4000 мг/кг) дозволили рекомендувати його для лікування хвороби Кушінга, гіперальдостеронізму, раку молочної залози та інших гормонозалежних пухлин. Нині препарат /фармакологічна назва "Хлодитан"/ знайшов широке застосування при лікуванні хвороб, пов'язаних з гіперфункцією кори надниркових залоз, гормонально - активних пухлин надниркових залоз і їх метастазів. Групі вчених Інституту за розробку і впровадження в медичну практику хлодитану в 1976 р. була присвоєна Державна премія України.

Незважаючи на всебічне вивчення хлодитану в експерименті, механізм його пригнічувальної дії на кору надниркових залоз остаточно не вивчено. В експерименті було виявлено, що препарат вибірно діє на кіркову речовину надниркових залоз, причому, в першу чергу він пошкоджує мітохондрії секреторних клітин. Враховуючи важливу роль останніх в енергозабезпеченні клітин, а також в здійсненні реакції стероїдогенезу, зрозуміло, що деструкція або дезорганізація цих органоїдів в решті решт призводить до ослаблення або припинення їх секреторної дії, порушення важливих ключових реакцій біосинтезу кортикостероїдів - утворення прегненолону із холестерину, гідроксилювання стероїдів. Все це приводить до гальмування біосинтезу всіх адренкортикоїдних гормонів, в тому числі кортизолу, кортикостерону і навіть альдостерону. Хлодитан пригнічує також активність найбільш важливих внутрішньоклітинних ферментів, які відповідають за біосинтез гормонів.

Ряд авторів дотримується думки, що адренкортиколітичний ефект хлодитану пов'язаний з дією в організмі його метаболітів [8]. Проте це припущення не підтвердилося. Ні один із можливих метаболітів не проявляє адренкортиколітичної активності, яка властива хлодитану [9,10]. Очевидно, специфічна дія препарату пов'язана з іншими реакціями його біотрансформації в організмі, які властиві тільки його молекулі.

Аналіз фізико-хімічних та фармакологічних властивостей хлодитану дозволяє припустити, що механізм дії препарату пов'язаний не з його метаболітами, а з самим процесом метаболізму [9]. Адренкортиколітична активність похідних 1,1-дифенілетану проявляється тільки тоді, коли в їх молекулах є можливість для дегідрогенізації в аліфатичній частині.

Дії дегідрогеназ буде сприяти максимальне зміщення електронної густини до аліфатичного ланцюга та наявність в ньому атомів водню при вуглецевих атомах. Значне накопичення хлодитану в надниркових залозах супроводжується його метаболізмом шляхом дегідрогенізації і утворення 1-(-2-хлорфеніл-1-(4'-хлорфеніл)-2,2-дихлоретилену (2,4'-ДДЕ). Встановлена кореляція між збільшенням концентрації 2,4'-ДДЕ у крові хворих і ступенем адренкортиколітичної дії 2,4'-ДДД [11]. Крім того, було

показано, що після введення хлодитану утворення (відновлення) сульфгідрильних груп *in vitro* не узгоджується з кількістю НАДФН доданого до інкубаційного середовища (значно перевищує теоретичні розрахунки), що не спостерігається в контрольних дослідах [12]. Тобто гомогенат надниркових залоз, в яких накопичено 2,4'-ДД, додатково виробляє водень, що підтверджує висловлену концепцію. Тому можна вважати, що головним механізмом дії хлодитану є його конкуренція з природними субстратами надниркових залоз в реакціях дегорогенізації, що і призводить до порушення стероїдогенезу та атрофії залоз.

Не менш важливою в ендокринології проблемою є лікування станів, зв'язаних з надлишковою продукцією андрогенів в організмі або їх підвищеною рецепцією тканинами. Це зумовило пошук сполук з антиандрогенною активністю, здатних блокувати прояв специфічної дії чоловічих статевих гормонів в організмі. Антиандрогенний ефект може бути досягнений шляхом пригнічення біосинтезу андрогенів в стероїдогенних залозах, посиленням їх дезактивації в печінці або підвищенням зв'язування з білками крові. Нині, загальноприйнято вважати, що антиандрогенами є сполуки, здатні конкурувати з чоловічими статевими гормонами за місце зв'язування на рецепторних молекулах клітин-мішеней (конкурентні антагоністи андрогенів) [13]. Специфічність їх дії може забезпечити надійний клінічний ефект при збереженні інших функцій надниркових і статевих залоз.

До недавнього часу вважалось, що антиандрогенну активність проявляють тільки природні стероїди (естрогени, прогестини, *кортикостероїди*). Проте прояв гормональних властивостей обмежує можливість їх широкого застосування як антагоністів андрогенів.

В останнє десятиріччя була виявлена антиандрогенна активність у деяких синтетичних похідних прогестерону (ципротерон, ципротерон-ацетат), тестостерону (бенор терон) і андростану. Їстотним недоліком цих препаратів є прояв також гормональної активності (андрогенної, естрогенної, гестагенної) [14].

Тому неабиякого значення набуває пошук антиандрогенів серед сполук нестероїдної природи. Це дуже важливо для лікування андрогензалежних захворювань, пухлин передміхурової залози, гірсутизму, акне, передчасної статевої зрілості, а також для аналізу механізму дії гормонів.

Метод визначення антиандрогенної активності оснований на визначенні маси додаткових статевих м'язів levator ani після дії на кастрованих тварин речовиною на тлі заміщувальної андрогенної терапії. Цим способом було протестовано понад 120 сполук. Така кількість препаратів була зумовлена необхідністю розширення арсеналу потенційних антиандрогенів, а також в'ясненням залежності активності від будови молекули.

Виявлено, що найбільшу антиандрогенну активність серед карбоксанілідів проявляє 4'-нітро-3'-трифторметилізобутеранілід, (фармакологічна назва "Ніфтолід"), який в дозі 0,5 мг/кг викликає повну блокаду фізіологічних доз тестостеронпропіонату, який вводиться кастрованим щурам як заміщувальна терапія. У піддослідних тварин маса вентральної простати знижувалася в 2,6 рази, сім'яних пухирців - в 2,8 рази, м'яза levator ani - в 1,6 рази [15]. Враховуючи позитивні якості, які властиві цьому препарату (висока антиандрогенна активність, доступність,

стійкість при довгому зберіганні в звичайних умовах, низька токсичність, подовжена дія та ін.), більшість експериментальних досліджень було присвячено йому. З активністю ніфтолідів порівнювали активність інших препаратів. Розроблені технологічний регламент одержання ніфтолідів, фармакопейні статті на субстанцію, таблетки 0,25 г і мазь 2,5%. Нині препарат застосовується для лікування раку передміхурової залози, гірсутизму і діагностики стану гіпофізарно-тестикулярної системи.

Серед інших досліджених препаратів заслуговує на увагу 4'-нітро-3'-трифторметил-2-гідроксиізобутиранілід (гідроксиніфтолід), антиандрогенна активність якого на 30-40% перевищує активність ніфтолідів [16].

Дуже цікавими є складні ефіри гідроксиніфтолідів, які краще розчиняються в рослинних оліях, що дає змогу створити більш ефективні лікарські форми - олійні розчини антиандрогенів для парентерального введення і суппозиторії.

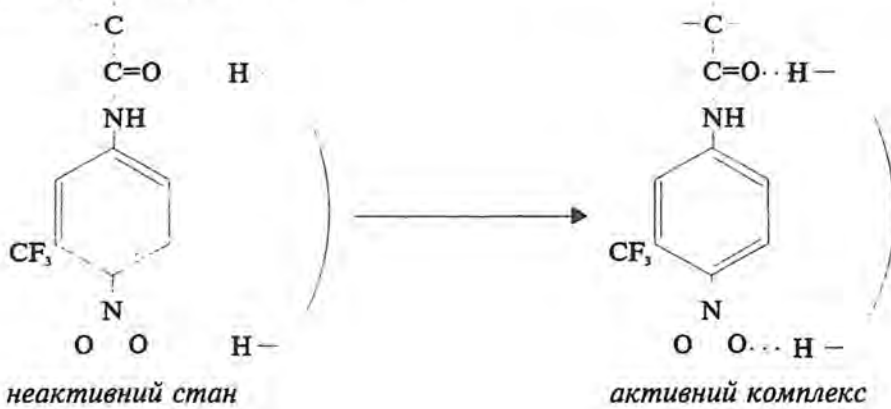
Надзвичайно висока антиандрогенна активність була помічена у 4'-нітро-3'-трифторметилфеніламідів-2-(диалкілоксифосфорилокси)-ізомаляної кислоти. Така висока активність цих препаратів, очевидно, пояснюється тим, що передміхуровій залозі притаманна значна фосфатна активність, яка сприяє інтенсивному нагромадженню речовини в клітинах залози. А далі іде метаболізм їх до гідроксиніфтолідів, який взаємодіє з внутрішньоклітинними рецепторами і викликає антиандрогенний ефект. Подібний підхід був використаний в терапії раку передміхурової залози при допомозі естрогенів. Виявилось, що фосфорні ефіри диетилстильбестролу (фосфестрол, хонван, дифостильбен) більш активні, ніж чистий диетилстильбестрол [17].

Порівняльний аналіз хімічної структури досліджуваних речовин з їх біологічною активністю дозволяє дійти висновку, що облігатною частиною їх молекули, яка забезпечує прояв антиандрогенної активності, є фрагмент, що містить сильні електроноакцепторні замісники в ароматичному ядрі.

Питання про механізми дії нестероїдних антиандрогенів на молекулярному рівні займає важливе місце в дослідженнях науковців Інституту. Загальноприйнята точка зору, що антиандрогенам властива висока конкурентна здатність в боротьбі з андрогенами за зв'язування на рецепторних білках органів-мішеней. Наявність антиандрогенрецепторної взаємодії, як первинного акту в здійсненні біологічної функції, є загальновідомим фактом. Проте, сьогодні немає детальної моделі такого зв'язування, не все ще відомо про природу білкових рецепторів, чи існує один тип рецепторів, чи їх декілька, яка природа сил зв'язування? В літературі є повідомлення [18], в яких приведені кінетичні дані про стероїдорецепторну взаємодію. Припускається, що таке зв'язування визначається гідрофобною взаємодією основної частини стероїдного скелету з рецептором і полярним зв'язуванням карбонільної або гідроксильної груп через водневий зв'язок. Можна допустити, що аналогічна картина має місце при андроген-рецепторному зв'язуванні.

Якщо допустити, що механізм антиандроген-рецепторного зв'язування двохцентровий, то відстань між активними центрами у андрогенів і рецепторів повинна бути однаковою. Такими центрами у тестостерону є кето- і гідроксильна групи, у ніфтолідів-кето і нітрогрупи. Цілком можливо, що відстань у ніфтолідів не співпадає з існуючою в стані спокою

молекулою рецептора, але в активній формі вона повинна співпадати за рахунок зламу молекули рецептора або зміни просторової будови ніфтоліді. На основі цих припущень запропонована схема антиандроген-рецепторної взаємодії:



Приведена схема пояснює наявність антиандрогенних властивостей у карбоксанілідів, в пара-положенні бензольного ядра яких є групи, що здатні утворювати водневий зв'язок (Br, CN, SH і ін.) і відсутність їх у сполук, в яких таких груп немає. Ця схема зручна для синтезу нових антиандрогенних засобів.

Спільно з Інститутом урології та нефрології АМН України розроблено новий метод лікування раку передміжурової залози, оснований на застосуванні ніфтоліді в поєднанні з субтерапевтичними дозами естрогенів (синестролу і фосфестролу). Таке поєднання підсилює дію ніфтоліді, викликає повну блокаду і дає змогу зменшити дози естрогенів до субтерапевтичних (від традиційних 40-60 мг/добу до 3 мг, тобто в 13-20 разів) при збереженні високого терапевтичного ефекту і відсутності важких ускладнень.

Нині одним із важливих завдань Інституту є здійснення організації в Україні виробництва тиреоїдних гормонів (тироксину та трийодтироніну), потреба в яких значно зростає внаслідок аварії на ЧАЕС і відповідно підвищився рівень захворювань щитовидної залози у населення.

Розроблені нові підходи до синтезу тиреоїдних гормонів. Показано, що етиловий ефір N-ацетил-3,5-дйодтирозину взаємодіє з 4,4'-диметоксидифенілйодонієвими солями (бромідом, йодидом, хлоридом, сульфатом, трихлор- і трифторацетатами) у присутності каталітичних кількостей порошку міді з утворенням з виходом до 60% етилового ефіру 3,5-дйод-4-(4'-метоксифеноксид)-N-ацетил-L-фенілаланіну. Нагріванням останнього з концентрованою йодистоводневою або бромистоводневою кислотами знімають всі захисні групи, йодуванням утвореного 3,5-дйодтироніну двома молями йоду в присутності йодистого калію і метил- або етиламін у одержують тироксин, а при йодуванні одним молем йоду - трийодтиронін [19].

Одержані за цим методом тироксин і трийодтиронін своїми фізико-хімічними та біологічними властивостями відповідають високим вимогам фармакопей ряду зарубіжних країн (Німеччина, Японія, США та ін.).

Слід зазначити, що в Україні є необхідна сировинна база для виробництва субстанцій трийодтироніну і тироксину та створення на їх основі лікарських засобів.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984, Т.1, 544-548.
2. Nelson A.A., Woodard Y. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs feeding 2,2(parachlorophenyl)-1,1,-dichlorethane (DDD or TD) // Arch. Pathol.(Chicago). 1949,48, 387-394.
3. Комиссаренко В.П., Резников А.Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. К.: Здоров'я, 1972.374.
4. Бальон Я.Г., Олейник Б.В., Резников А.Г. Изучение кортиколитической активности некоторых производных 1,1-дифенилэтана // Физиологически активные вещества. К.: Наукова думка, 1975, Вып.7, 37-39.
5. Корпачёв В.В. Связь между химической структурной и аденокортиколитическими свойствами производных 1,1-дифенилэтана. Влияние заместителей в ароматической части молекулы // Хим. фарм.журн.1982, N 9, 1051-1053.
6. Корпачёв В.В. Связь между химической структурой и аденокортиколитическими свойствами производных 1,1-дифенилэтана. Влияние различных замещений в алифатической части молекулы // Хим.фарм.журн. 1982, N 10, 1183-1185.
7. Бальон Я.Г., Шульман М.Д. Синтез 1,1-диорил-2,2-дихлорэтаноов // Укр.хим.журн. 1979, 45, N 2, с. 179.
8. Reif V.D., Sinsheimer I.E. Metabolism of 1-(o-chlorophenyl)1-(p-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane (o,p'-DDD) in rats // Drug Metab. Disposit. 1975, 3, N 1, 15-25.
9. Корпачёв В.В. Изучение аденокортиколитических свойств продуктов дегидрохлорирования хлордифенилэтана. Деп. 4.05.82, N 2203-82. Реферат: Депонирование рукописи. 1982, N 8, б/о 61.
10. Бальон Я.Г., Шульман М.Д., Корпачёв В.В. Синтез метаболитов хлордифенилэтана и их аденокортикологическая активность // Хим. фарм.журн. 1984, N 2, 163-166.
11. Moolenaar A.J. Van Seters, A.P. o,p,-DDD values in plasma and tissues during and after chemotherapy of adrenocortical carcinoma // Acta Endocrinol. 1975, 226, supp.199.
12. Комиссаренко В.П., Местечкина А.Я., Микоша А.С. Влияние о,п'-дихлордифенилди-хлорэтана на активность глутатионредуктазы и содержание SH-группы в надпочечниках собак // Бюл. exper. биол.мед. 1974, N 7, 44-46.
13. Резников А.Г., Варга С.В. Антиандрогены. М.: Медицина, 1988. 208
14. Mignel J.F., Gilbert J. A chemical classification of nonsteroidal antagonists of sex-steroid hormone action // J. Steroid Biochem. 1988, 31, 525-544.
15. Резников А.Г., Варга С.В., Демкив Л.П., и др. Экспериментальное изучение анти-андрогенной активности 4-нитро-3-трифтор-метилизобуторанилида (нифтолид) у крыс и морских свинок // Фармакол. токсикол. 1977, 40, N 3, 336-342.
16. А.С.1455602 (СССР), 1987. Способ получения 2-гидрокси-4'-нитро-3'-трифторметилилизо-бутиранилида (Бальон Я.Г., Паранюк В.Е., Варга С.В. и др.).
17. Маринбах Е.Б. Рак предстательной железы. М.: Медицина, 1980. 160 с.
18. Liao S. Molecular Actions of Androgens // Biochemical Actions of Hormones. G.Litwock. Ed. New York : Academic Press, 1977, 4, 351-406.
19. Бальон Я.Г. Нові підходи до синтезу тиреоїдних гормонів // Ендокринологія. К.: Здоров'я, 1994, Вип. 23, 49-55.

НЕКОТОРЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ПО СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Я.Г.Бальон, В.В.Корпачев

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

Приведены результаты исследований по созданию ингибиторов функции коры надпочечников, указаны области практического применения блокаторов андренокортикальной функции в экспериментальной физиологии и патологии эндокринной системы, а также клинической эндокринологии и онкологии. Особое внимание уделено 2,4'-ДДД (хлодитану) - наиболее активному ингибитору стероидогенеза, механизму его действия, перспективам поиска новых антигормональных средств.

Изложены современные представления об антиандрогенах стероидной и нестероидной природы, показана взаимосвязь химического строения ряда карбоксанилидов и их воздействия на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему и андрогенчувствительные органы животных и человека, предстательную железу, семенные пузырьки, кожу и ее придатки. Рассмотрены возможности применения их для лечения андрогензависимых заболеваний, представлены пути их действия, схема антиандроген-рецепторного взаимодействия. Значительное внимание уделено 4'-нитро-3'-трифторметилизобутиранилиду (нифтолиду) и его возможным метаболитам.

Обсуждены новые подходы к синтезу тиреоидных гормонов (тироксина, трийодтиронина) и вопросы организации их выпуска в Украине.

SOME ACHIEVEMENTS IN THE DEVELOPMENT OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF ENDOCRINE PATHOLOGY

Ya.G.Balyon, V.V.Korpachev

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

Results of the study on the development of inhibitors of adrenocortical function are given, fields of application of blockers of adrenocortical function in experimental physiology and endocrine pathology as well as in clinical endocrinology and oncology are indicated. Special attention is paid to 2,4'-DDD (chloditane), most active inhibitor of steroidogenesis, its mechanism of action, perspectives in the development of new antihormonal drugs.

Modern concepts on adrogens of steroid and non-steroid origin are given, interrelation between chemical structure of carbox-anilides and their effects on hypothalamic-pituitary-gonadal system and androgen-sensitive organs in animals and humans, the prostate, seminal vesicles, skin and its appendages was shown. Possibilities to use them for the treatment of androgen-dependent diseases were considered, their pathways as well as the scheme of androgen-receptor interaction are presented. Special attention is paid to 4'-nitro-3'-trifluoromethylisobutyranilide (niftolide) and its possible metabolites.

New approaches to the synthesis of thyroid hormones (thyroxine, triiodthyronine) and problems of their manufacturing in Ukraine are discussed.

ВЗАЄМОДІЯ ІНСУЛІНУ І КОНТРІНСУЛІНОВИХ ГОРМОНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ КРОВОПОСТАЧАННЯ, МЕТАБОЛІЗМУ ТА ФУНКЦІЇ МІОКАРДА*

А.І. Хомазіук

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

В дослідях *in vivo* при катетеризації серця, програмованій аутоперфузії вінцевих артерій, катетеризації та дренажу вінцевого синуса і синхронної реєстрації кардіогемодинаміки, дихання, біопотенціалів серця та визначення параметрів енергетичного обміну міокарда, газообміну, кислотно-лужної рівноваги досліджені закономірності взаємодії інсуліну з основними контрінсуліновими гормонами. Встановлено, що інсулін здійснює перевстановлення рівнів регуляції гемодинаміки шляхом обмеження адренергічної реактивності та взаємодії з іншими гормонами.

Ключові слова: інсулін, взаємодія гормонів, катехоламіни, адреналін, вінцевий кровообіг, метаболізм міокарда, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, гіперглікемія, гіперліпідемія.

Внаслідок інтенсивних експериментів та клінічних досліджень серцево-судинних ускладнень цукрового діабету сучасна медицина накопичила велику кількість даних про зміни функцій та структур серця і судин при цьому захворюванні на молекулярному, клітинному та органному рівнях. Разом з тим, взаємодія основних патогенетичних механізмів, які призводять до розвитку порушень функції серця та судин, не розшифрована, залишається предметом гострих дискусій і потребує подальшого вивчення. В результаті епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах світу, одержані відносно ймовірні дані про частоту та характер серцево-судинних ускладнень цукрового діабету і основні фактори ризику їх розвитку. Обговорюється патогенетичне значення як дефіциту інсуліну, так і гіперінсулінемії, гіперглікемії, альбумінурії, а також "класичних" факторів ризику артеріальної гіпертензії, куріння, порушень ліпідного обміну та ін. Констатовано, що діабет призводить до передчасного розвитку атеросклерозу та ІХС. У переважній більшості людей, які довго хворіють на діабет, розвивається артеріальна гіпертензія. Більш того, у значної кількості хворих на артеріальну гіпертензію та ІХС виявляють цукровий діабет II типу, про який до клінічного обстеження не було відомо.

Однак відносно недавно було констатовано, що у більшості хворих на артеріальну гіпертензію та ІХС, які не мали клінічних симптомів цукрового діабету, мають місце порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемія, а також порушення ліпідного обміну. Цей синдром був концептуально розглянутий в роботі D. Reaven [27], а потім його неодноразово досліджували та обговорювали у багатьох роботах [7, 12, 14, 16].

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

Йому надано назву "Reaven's syndrome", синдрому інсулінорезистентності або метаболічного синдрому "X". Деякі автори включили до числа складових синдрому, крім гіперінсулінемії, гіперліпідемії та інсулінорезистентності, також і гірсутизм у жінок. Описані також гемостатичні компоненти цього синдрому, зокрема, підвищені агрегабельність тромбоцитів, фібриногену та знижена здатність ендотелію генерувати простагліцин [21].

Згідно із популярною гіпотезою патогенезу цього синдрому, гіперінсулінемія є головним патогенетичним механізмом. Констатована кореляція між діастолічним артеріальним тиском, масою тіла та вмістом інсуліну [26]. Цей же автор виявив, що у хворих на цукровий діабет із зниженою масою тіла також спостерігається кореляція між діастолічним артеріальним тиском та рівнем інсуліну натще, незважаючи на те, що рівень останнього нижчий, ніж у хворих на діабет II типу.

В іншій роботі [18] була констатована кореляція між ожирінням, вмістом інсуліну, гіпертензією та активністю симпатичної нервової системи. Зроблено висновок про те, що активація останньої інсуліном призводить до підвищення артеріального тиску.

На перших етапах вивчення проблеми здавалося привабливим безпосередньо пояснити підвищення артеріального тиску дією інсуліну. Мабуть, тому була розпочата спроба "відібрати" з численних даних про дію інсуліну на серцево-судинну систему ті, що могли б пояснити підвищення артеріального тиску при гіперінсулінемії [28]. Зокрема, було наведено дані, що інсулін, який діє на гіпоталамус, підвищує зворотну реабсорбцію натрію в нирках, активує іонний обмін, що призводить до підвищення натрію та кальцію усередині клітини та судинного тонуусу [24, 29]. Однак численні дані про дію інсуліну на серцево-судинну систему вкрай суперечливі. В дослідях на ізольованому серці та смужках судин показано, що інсулін збільшує споживання міокардом вуглеводів і може збільшувати їх здатність скорочуватися [8, 11, 22]. Інсулін у суміші із глюкозою та калієм застосовується для захисту міокарда. Ця суміш сприяє відновленню зниженого артеріального тиску при інфаркті міокарда та після операцій на серці. Є дані про наявність взаємозв'язку між вмістом глюкози натще, інсуліну, інсулінонезалежним діабетом та жорсткістю судин [31]. Однак нема вірогідних даних про можливе істотне підвищення артеріального тиску безпосередньо під впливом інсуліну. Більш того, ще в ранніх роботах В.П. Комісаренка [1] було показано, що інсулін у дозах, які істотно зменшують вміст глюкози в крові, знижує артеріальний тиск на 10-30 мм рт. ст. З тих пір не було отримано інших даних, придатних для безперечної аргументації можливої прямої залежності між рівнем інсуліну у сироватці та розвитком артеріальної гіпертензії. J. E. Hall та співробітники [10], проаналізувавши дані літератури, прийшли до висновку, що інсулін скоріше має судинорозширюючу дію і навряд чи може бути безпосередньо причиною гіпертензії.

Ми обмежуємося цією попередньою і, певною мірою, суб'єктивною констатацією з тим, щоб у лімітованій обсягом статті проаналізувати найбільш важливі та достовірні факти з накопиченої до цього часу великої кількості суперечливих літературних даних про вплив інсуліну на серцево-судинну систему, порівняно з результатами спеціальних досліджень, які проведені в нашій лабораторії.

Для проведення досліджень розроблено комплекс методів, який включає: катетеризацію, екстракорпоральну програмовану аутоперфузію огинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризацію та безперервний дренаж вінцевого синусу, катетеризацію порожнин серця та магістральних судин, синхронну реєстрацію опору вінцевих судин, основних параметрів кардіо- та гемодинаміки, біопотенціалів серця, насичення крові киснем, дихання та визначення споживання міокардом кисню, глюкози, ВЖК, лактату, пірувату і виділення вуглекислоти та гліцерину, а також змін параметрів кислотно-лужної рівноваги в крові, що припливає та відпливає від серця [3]. Досліди проводилися на собаках під хлоранозним наркозом без розтину грудної порожнини.

Внутрішньовенне введення інсуліну (1 ОД/кг) після короткочасного незначного підвищення викликало стійке зниження опору вінцевих ($-1,7 \pm 0,33$ кПа) та периферичних судин ($-1,6 \pm 0,52$ кПа), артеріального тиску ($-1,8 \pm 0,38$ кПа), скорочувальної функції серця, яку оцінювали за величиною зменшення тиску в лівому шлуночку серця ($-1,3 \pm 0,14$ кПа) та dP/dt ($-42,5 \pm 13$ кПа/с), а також підвищенням насичення крові киснем у вінцевому синусі. Споживання міокардом лактату та ВЖК знизилось. Вміст глюкози в артеріальній крові зменшився впродовж 30 хв до максимально низького рівня (з $4,2 \pm 0,052$ до $1,7 \pm 0,7$ мМ/л), але споживання глюкози міокардом знизилось лише на 5-10-ій хв реакції, а потім поступово зросло до рівня, який значно перевищує вихідний: коефіцієнт екстракції став значно збільшуватися - з 10,5 до 25,5%. Таким чином, незважаючи на багаторазове підвищення вмісту катехоламінів, яке є характерним для гіпоглікемії, і всупереч цьому, скорочувальна функція міокарда, артеріальний тиск та опір вінцевих судин значно знизились. У числі декількох припустимих механізмів появи цього ефекту найбільш вірогідним поясненням уявлялося зниження адренергічної реактивності серця та судин під впливом інсуліну. Це припущення було підтверджено при прямому тестуванні адренергічної реактивності введенням у вінцеві або периферичні артерії тестових доз катехоламінів.

В раніше проведених нами дослідженнях [2] була розшифрована ефекторна структура адренергічних реакцій, які виникали при імпульсивному інтравінцевому введенні невеликих доз адреналіну та норадреналіну (0,05-5 мкг). До числа основних ефекторних компонентів комплексу термінових реакцій, які при цьому виникають, входять холінергічне розширення вінцевих судин, короткочасне збільшення скорочувальної функції та частоти скорочень серця, контррегуляторні брадикардія та зниження скорочувальної функції серця, вторинне бета-адренергічне розширення вінцевих судин, активація міокардіального глікогенолізу та ліполізу, рефлекторне розширення периферичних судин та зниження артеріального тиску.

На тлі інсуліну бета-адренергічні реакції серця та вінцевих судин були різко знижені, а їх контррегуляторні холінергічні компоненти були практично відсутніми. Однак безпосередня реакція на інтравінцеве введення ацетилхоліну зберігалася. Таким чином, пригнічення контррегуляторних холінергічних компонентів адренергічної реакції можна пояснити значним послабленням останньої, в тому числі її метаболічних компонентів. Під впливом інсуліну значно знизилась також адренергічна активація ліполізу та гліколізу.

Треба було чекати, що внаслідок зниження під впливом інсуліну адренергічної активації серця, яка виявляється, як було констатовано вище, у зменшенні його скорочувальної функції, частоти скорочень та споживання міокардом енергетичних субстратів, механізми ауторегуляції повинні забезпечити адекватне зменшення вільного кровотоку. Однак інсулін у всіх дослідах викликав значне розширення вільних судин. Аналіз цього парадоксального ефекту привів до висновку, що інсулін розширює вільні судини в результаті активації Na^+ , K^+ -АТФаз та гіперполяризації мембран міоцитів судин. Цей компонент реакції на інсулін повністю блокувався строфантинем. Ми зробили висновок, що інсулін бере участь у переустановленні рівнів взаємовідносин між метаболічними потребами та кровопостачанням серця, тобто, рівнями регуляції кровообігу. Цей феномен, себто, розширення вільних судин на тлі зниження скорочувальної функції міокарда, зменшення постнавантаження та споживання кисню, свідчить про фундаментальну роль інсуліну і, ймовірно, його взаємодію з іншими гормонами у регуляції кровообігу, зокрема, в забезпеченні "установлення тривалих констант" рівнів перфузії органів та артеріального тиску. Як відомо, баро- та хеморефлекторні механізми забезпечують, в основному, корекцію короточасних рівнів регуляції кровообігу відповідно до термінових потреб організму. Однак ця проблема потребує спеціального обговорення та додаткової аргументації, які виходять за межі завдань цієї публікації.

На тлі блокади бета-адренорецепторів (2 мг/кг) інсулін викликав підвищення периферичного опору та артеріального тиску і відповідне вторинне збільшення скорочувальної функції серця та тиску у лівому шлуночку серця. Таким чином, зниження артеріального тиску, периферичного вільного опору та скорочувальної функції серця виникає тільки на тлі їх низьких рівнів, як було констатовано вище. Зниження тестових адренергічних реакцій під впливом інсуліну є прямим доказом його антиадренергічної дії. Передусім необхідно констатувати, що наші дані можуть бути цілком співставлені із результатами досліджень на молекулярному рівні, в яких було доказано, що інсулін знижує активність аденілатциклази, підвищує активність фосфодіестерази, знижує активність протеїнкінази [5, 23, 29, 30] і, таким чином, знижує ступінь адренергічної активності серця.

На фоні блокади М-холінерецепторів атропіном (0,5 мг/кг) зниження опору судин, артеріального тиску та скорочувальної функції серця під впливом інсуліну не виникає. Ці параметри залишаються незмінними в умовах інсулінової гіпоглікемії. Ця серія експериментів розкриває механізми, за посередництва яких інсулін знижує адренергічну реактивність. На основі одержаних нами результатів досліджень та даних молекулярної фізіології уявляється можливим гіпотетично реконструювати взаємодію інсуліну з бета-адренергічними та М-холінергічними механізмами за посередництва G-білків та їх регуляторного впливу на калієві та кальцієві канали кардіоміоцитів та міоцитів судин [13, 25, 32].

На основі вищезгаданих даних логічно було б припустити, що дефіцит інсуліну повинен призвести до збільшення адренергічної реактивності. Це припущення підтвердилося в експериментах на моделі інсулінонезалежного (алоксанового) діабету. У собак з діабетом легкої та середньої тяжкості, тобто, до розвитку тяжких порушень метаболізму, адренергічна

реактивність була значно підвищена. З розвитком значних порушень метаболізму та порушень функції серця і судин їх адренергічна реактивність знижується.

Останні дослідження інших авторів підтверджують згадані вище уявлення про дію інсуліну на серце та судини, зокрема, констатують здатність інсуліну розширювати периферичні судини та знижувати їх опір. Порушення цієї функції може мати значення в патогенезі артеріальної гіпертензії [6]. За даними цих авторів, локальна регуляторна дія інсуліну корелює із системною глюкорегуляторною його дією. Тому природно припустити, що має місце загальний механізм розвитку резистентності до інсуліну. В дослідженнях на здорових людях інші автори також констатували, що інсулін розширює артерії передпліччя, а також вени, і викликана ним вазодилатація залежить від утворення циклічного GTP [9]. За іншими даними, інсулін зменшує вазоконстрикцію судин передпліччя людини шляхом взаємодії з альфа-2-адренорецепторами [19]. Введення інсуліну хворим на діабет також викликає розширення периферичних судин та збільшення кровотоку [16].

З іншого боку, не викликають сумніву дані про те, що внутрішньовенне введення інсуліну викликає значне збільшення активності симпатичної нервової системи, яка оцінюється багаторазовим підвищенням вмісту катехоламінів в плазмі [15], що є найважливішим компонентом контррегуляторної реакції на гіпоглікемію. Частково ця контррегуляторна реакція, можливо, не залежить від гіпоглікемії, бо підвищена імпульсація в люмбальних симпатичних нервах спостерігається при введенні інсуліну у третій шлуночок мозку в умовах еуглікемії. Цей ефект усувається при зруйнуванні антеровентральної гіпоталамічної ділянки третього шлуночка мозку [24]. Аналогічні результати маємо при введенні інсуліну в артеріальні судини мозку [4].

Одержані нами дані свідчать про те, що зниження адренергічної реактивності під впливом інсуліну настільки значне, що в умовах гіпоглікемії та багаторазового збільшення секреції катехоламінів виникає зниження артеріального тиску і скорочувальної функції міокарда. При цьому переважно знижується бета-адренергічна стимуляція функції серця, блокується глікогеноліз, який активується катехоламінами, та обмежується ліполіз у міокарді. На тлі блокади бета-адренорецепторів пропранололом введений внутрішньовенно інсулін, навпаки, підвищує знижений периферичний опір, артеріальний тиск та скорочувальну функцію серця. Ці зміни не є наслідком прямої дії інсуліну на скорочувальну функцію серця або тонус судин, а виникають в результаті контррегуляторного збільшення секреції катехоламінів внаслідок гіпоглікемії. Альфа-адренергічні реакції також послаблюються, але в цих умовах саме вони визначають характер реакції. Корекція гіпоглікемії інфузією глюкози усуває або значно зменшує зростання скорочувальної функції серця та тонусу судин.

Проведені дослідження та аналіз літературних даних дозволили створити систему уявлень про взаємодію інсуліну з базовими адренергічними та холінергічними механізмами регуляції кровообігу. Відкриваються великі можливості для аналізу патогенезу гіпертензії при цукровому діабеті та розвитку інсулінорезистентності. Поряд із безперечним значенням ниркового фактору у патогенезі гіпертензії при діабеті, дефіцит інсуліну, за нашими даними, знімає обмеження для

активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Інсулінорезистентність, ймовірно, призводить до тих же наслідків. Тому є підстави для реабілітації інсуліну як фактора патогенезу артеріальної гіпертензії.

Треба взяти до уваги, що наведені вище дані вказують також на те, що в експериментах на людях інсулін знижує й альфа-адренергічну реактивність периферичних судин. Кількісні взаємовідносини між змінами підтипів адренергічної та холінергічної реактивності в умовах клінічного перебігу цукрового діабету передбачається вивчити з метою подальшої аргументації запропонованої концепції.

Тепер, коли одержано нові дані про механізми дії інсуліну, стає зрозумілим, чому артеріальна гіпертензія розвивається у більшості хворих на діабет I типу при дефіциті інсуліну та у хворих на діабет II типу при гіперінсулінемії, а також при наявності метаболічного синдрому "X", тобто інсулінорезистентності у осіб, які не мають ознак явного діабету.

Передбачається також з'ясувати, чому при інших рівних умовах у частини хворих на діабет артеріальна гіпертензія не розвивається. Значення генетичних факторів та порушення ефекторних механізмів у системі регуляції кровообігу внаслідок порушень метаболізму надалі залишаються предметом вивчення.

Доповідь підготовлена на основі матеріалів досліджень, виконаних за участю співробітників лабораторії нейро-гормональної регуляції кровообігу : А.П. Нещерета, І .В. Шепеленко, І .В. Гончар та Н.В. Охріменко.

Автор висловлює щире подяку співробітникам лабораторії.

Література

1. Комиссаренко В.П. Инсулиновый шок. К.: Изд-во АН Украины. 1943. 83с.
2. Хомазюк А.И. Патофизиология коронарного кровообращения. К.: Здоров'я, 1985. 278с.
3. Хомазюк А.И. Экстракорпоральная перфузия и резистография коронарных артерий у животных с интактной грудной клеткой // Пат. физиол. эксперим. терапия. 1986, N 2, 74-77.
4. Davis S.N., Colburn C., Dobbins R. et al. Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive // J. Clin. Invest. 1995, 95, N 2, 593-602.
5. Espinal I. Mechanism of insulin action // Nature. 1987, 328, N 6131, 574-575.
6. Feldman R.D., Hramiak I.M., Finegood D.I., Behme M.T. Parallel regulation of the local vascular and systemic metabolic effects of insulin // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1995, 80, N 5, 1556-1559.
7. Fontbonne A. Why can high insulin levels indicate a risk for coronary heart disease? // Diabetologia. 1994, 37, N 9, 953-955.
8. Gros R., Bortkowski K.R., Feldman R.D. Human insulin-mediated enhancement of vascular beta-adrenergic responsiveness // Hypertension. 1994, 23, N 5, 551-555.
9. Grover A., Padginton C., Wilson M.F. et al. Insulin attenuates norepinephrine-induced venoconstriction: An ultrasonographic study // Hypertension. 1995, 25, N 4, Part 2, 779-784.
10. Hall J.E., Brands M.W., Zappe D.H., Galicia M.A. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension: Causes, consequences, or merely correlations? // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1995, 208, N 4, 317-329.
11. Henrion D., Laher I. Insulin potentiates norepinephrine-induced vascular tone by activation of protein kinase C and tyrosine kinase // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1994, 72, N 8, 849-854.
12. Inchiostro S., Bertoli G., Zanette G., Donadon V. Evidence of higher insulin resistance in NIDDM patients with ischaemic heart disease // Diabetologia. 1994, 37, N 6, 597-603.

13. Inishi Y., Okuda T., Arakawa T., Kurokawa K. Insulin attenuates intracellular calcium responses and cell contraction caused by vasoactive agents // *Kidney Int.* 1994, **45**, N 5, 1318-1325.
14. Jarett R. J. Why is insulin associated with prevalent cardiovascular disease but is not a risk factor for incident disease? // *Diabete Metab.* 1994, **20**, N 3 Bis, 362-365.
15. Khalil Z., Marley P.D., Livett B.G. Elevation in plasma catecho-lamines in response to insulin stress is under both neuronal and non-neuronal control // *Endocrinology.* 1986, **119**, N 1, 159-167.
16. Laakso M., Edelman S.V., Brechtel G., et al. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM // *Diabetes.* 1992, **41**, N 9, 1076-1083.
17. Laakso M., Ronnema T., Lehto S. et al. Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations? // *Diabetologia.* 1995, **38**, N 4, 487-493.
18. Landsberg L. Pathophysiology of obesity-related hypertension- role of insulin and sympathetic nervous system // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994, **23**, Suppl. 1, S1-S8.
19. Lembo G., Laccarino G., Rendina V. et al. Insulin blunts sympathetic vasoconstriction through the alpha(2)-adrenergic pathway in humans // *Hypertension.* 1994, **24**, N 4, 429-438.
20. Levine R. Insulin: the effects and mode of action of the hormone // *Vitamins and hormones.* 1982, **39**, N 1, 145-173.
21. Mccarty M.F. Hemostatic concomitants of syndrome X // *Med. Hypotheses.* 1995, **44**, N 3, 179-193.
22. McNally P.G., Lawrence I.G., Watt P.A.C. et al. The effect of insulin on the vascular reactivity of isolated resistance arteries taken from healthy volunteers // *Diabetologia.* 1995, **38**, N 4, 467-473.
23. Morris N.J., Young P., Houslay M.D. Insulin inhibits the phosphorylation of alpha-G(i)-2 in intact hepatocytes // *Biochem. J.* 1995, **308**, Part 2, 693-696.
24. Muntzel M.S., Anderson E.A., Johnson A.K. et al. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity // *Clin. Exp. Hypertension.* 1995, **17**, N 1-2, 39-50.
25. Peralta E.G. Dual modulation of a potassium channel by the m1 muscarinic and beta 2-adrenergic receptors // *Life Sci.* 1995, **56**, N 11-12, 957-964.
26. Petrie J. Hyperinsulinaemia and syndrome X // *Lancet.* 1992, N 8825, 973-974.
27. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease.// *Diabetes.* 1988, **37**, 1525-1607.
28. Ritz E., Buhler F.R. Nebensache oder gar Ursache der Hypertonie?// *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1991, **116**, N 50, 1930-1932.
29. Rocchini A.P. Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and nonobese subjects. Special lecture // *Hypertension.* 1991, **17**, N 6, Part 2, 837-842.
30. Roth J., Taylor S.I. Receptors for peptide hormones: alterations in diabetes in human // *Ann. Rev. Physiol.* 1982, **44**, 639-651.
31. Salomaa V., Riley W., Kark J.D. et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: The ARIC study // *Circulation.* 1991, N 5, 1432-1443.
32. Touyz R.N., Tolloczko B., Schiffrin E.L. Insulin attenuates agonist-evoked calcium transients in vascular smooth muscle cells // *Hypertension.* 1994, **23**, Suppl. 1, 125-128.

ВЗАМОДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА И КОНТРАИНСУЛИНОВЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ, МЕТАБОЛИЗМА И ФУНКЦИИ МИОКАРДА

А.И. Хомазюк

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

В экспериментах *in vivo* при катетеризации сердца, программированной аутоперфузии коронарных артерий, катетеризации и дренаже коронарного синуса и синхронной регистрации кардио- и гемодинамики, дыхания, определения параметров биопотенциалов сердца, энергетического обмена миокарда, газообмена, кислотно-основного равновесия исследованы закономерности взаимодействия инсулина с основными контринсулиновыми гормонами. Установлено, что инсулин осуществляет переустановку уровней регуляции гемодинамики путем ограничения адренергической реактивности и взаимодействия с другими гормонами.

THE INTERACTION OF INSULIN AND COUNTERINSULIN HORMONES IN CONTROL OF BLOOD SUPPLY, METABOLISM AND MYOCARDIAL FUNCTION

A.I. Khomazjuk

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

The regularity of interaction between insulin and basic counterinsulin hormones has been studied in the *in vivo* experiments using heart catheterization, extracorporeal programmed autoperfusion of coronary arteries, catheterization and drainage of coronary sinus and registration of cardio- and haemodynamics, breathing, heart potentials and determination of myocardial energetic substrates uptake, gaseous exchange, acid-base equilibrium. It has been determined that insulin carried out the resetting of levels of haemodynamics parameters control by limitation of adrenergic reactivity and interaction with other hormones

ДОСВІД ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ*

*І.В. Комісаренко, С.Й. Рібаков, А.Є. Коваленко,
О.Г. Лисенко, Т.І. Богданова, О.В. Большова*

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

Проведено ретроспективний аналіз 173 спостережень раку щитовидної залози у дітей та підлітків, оперованих у клініці в 1981 - 1994 рр. Спостерегалось значне збільшення частоти раку цієї локалізації після аварії на Чорнобильській АЕС у період з 1989 по 1994 рр. (89 % спостережень). Відмічається висока агресивність пухлинного росту, часте та раннє метастазування, превалювання папілярних форм раку (93,1 %). Методом вибору є тотальна тиреоїдектомія з радикальним втручанням на регіонарних лімфатичних колекторах шиї за показаннями та постійна замішувальна супресивна терапія тиреоїдними гормонами. За показаннями проводиться лікування радіоактивним йодом і дистанційна променева терапія

Ключові слова: рак щитовидної залози, іонізуюче опромінювання, наслідки аварії ЧАЕС, хірургічне лікування, тиреоїдектомія.

Збільшення кількості злоякісних новоутворень щитовидної залози зумовлене комплексом різноманітних чинників, а саме: погіршенням екологічної ситуації, збільшенням популяції людей, які мають контакт з іонізуючим випромінюванням, поширенням осередків зобної ендемії [1 - 3]. Особливе значення при цьому мають наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, пов'язані з викидом в атмосферу декількох мільйонів Кюрі тропного до щитовидної залози радіоактивного йоду, який може спричинити віддалений канцерогенний ефект. Клінічні матеріали, отримані при обстеженні хворих з радіоіндукованою тиреоїдною патологією є нечисленними у всьому світі і становлять великий інтерес [2, 4, 5]. Ріст в Україні в минулі роки злоякісних новоутворень щитовидної залози, зміна характеру їх перебігу, особливо у групі хворих дитячого віку, примушують переглянути традиційні методи діагностики та лікування тиреоїдного раку, розробити і впровадити в клінічну практику нові підходи до цієї проблеми.

Переглядаючи літературу про хірургічне лікування тиреоїдного раку, необхідно відзначити недостатнє вивчення цієї проблеми та велику різноманітність підходів, техніки операцій в різних країнах [6 - 12]. Постійний розвиток медичної техніки, фармакології дозволяє хірургам засвоювати нові методи оперативного та комбінованого лікування злоякісних новоутворень [11 - 13].

Протягом багатьох років хірургічний відділ Інституту ендокринології та обміну речовин працює над вивченням питань хірургічного лікування злоякісних уражень щитовидної залози. Гострота цієї проблеми примушує

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

постійно переглядати лікувальну тактику і використання методів медикаментозної та променевої терапії, розробляти найбільш оптимальні варіанти хірургічних втручань.

Проведено аналіз результатів лікування 137 хворих дітей до 14 років та 36 підлітків 15-18 років, які мали злоякісні пухлини щитовидної залози, оперованих в клініці протягом 1981-1994 рр. Відзначено значне збільшення кількості злоякісних новоутворень щитовидної залози у дітей, починаючи з 1989 року. За 5 років доаварійного періоду (1981-1985 рр.) спостерігалось 3 хворих дітей та 7 підлітків, за перші 5 років після-аварійного періоду (1986-1990 рр.) - 29 та 7, за наступні 4 роки (1991-1994 рр.) - 105 та 22 відповідно. Найбільша кількість випадків раку щитовидної залози відмічена у групах хворих препубертатного (7-10 років) та пубертатного (11-14 років) віку: по 63 спостереження у кожній групі з незначною перевагою хворих жіночої статі (Табл. 1). При оцінці віку дітей на період Чорнобильської катастрофи привертає увагу, що найбільш вразливою виявилася група хворих від 0 до 8 років. При цьому максимальна кількість спостережень (22) припадає на дітей одного року життя. Характерною особливістю є те, що з 1990 протягом кожного наступного року збільшувався мінімальний вік хворих. У 1990 році - 4 роки, у 1991-1992 - 6, у 1993 - 7, у 1994 - 8. Наведені дані вікових характеристик хворих дитячого віку на момент їх первинного лікування не протирічать опублікованим повідомленням про можливість короткого латентного періоду розвитку радіоіндукованого тиреоїдного раку. Це дозволяє передбачати можливість збільшення з часом випадків раку щитовидної залози в групах дітей старшого та підліткового віку. При цьому максимальний ризик розвитку раку щитовидної залози можливий у групі дітей, яким у 1986 році було 0 - 8 років.

Таблиця 1

Розподіл дітей та підлітків, хворих на рак щитовидної залози за статтю та віком

Вік у роках	1981-1985		1986-1990		1991-1994		Всього
	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	
0 - 6	-	-	2	3	4	2	11
7 - 10	-	2	5	7	22	27	63
11 - 14	1	-	4	8	21	29	63
15 - 18	3	4	3	4	5	17	36
Всього	10		36		127		173

Можливість зв'язку більшості спостережень раку щитовидної залози із впливом іонізуючого опромінення підтверджує факт переважання дітей із контрольованих після аварії на Чорнобильській АЕС районів України: Київська область - 40 дітей та 10 підлітків; Чернігівська область - 21 та 2; Житомирська область - 11 та 3 відповідно. Хоча не можна ігнорувати факт збільшення в цих регіонах кількості хворих за рахунок більш ретельного проведення скринінгового обстеження мешканців цих територій. У період з 1991 по 1994 роки відзначено переважне виявлення раку щитовидної залози при профілактичному огляді населення.

Важливою клінічною характеристикою перебігу раку щитовидної залози у дітей та підлітків є практична відсутність ознак змін загально-соматичного статусу. У переважній більшості хворих ніяких скарг не було. Найбільш частими локальними симптомами були: наявність

пухлиноподібного утворення на шиї (98,2 % хворих) та шийна лімфаденопатія (56,6 %). Найчастіше пухлини щитовидної залози мали підвищену щільність, обмежену рухливість, нерівну поверхню. Порівняно рідко відмічалися такі симптоми, як кашель (8 %), хрипкість голосу (2,8 %), порушення дихання (1,7 %) та ковтання (1,5 %), біль у залозі (1 %).

Аналіз первинних чи супутніх захворювань та змін щитовидної залози показав, що у 53,2% хворих злоякісний ріст у щитовидній залозі виник на тлі різного характеру доброякісних її змін, що підтверджує думку про поліетіологічність тиреоїдного раку, можливості росту онкозахворюваності внаслідок впливу комплексу екологічних чинників. Звертає на себе увагу та має практичне значення для вибору методу лікування те, що превалює розвиток раку щитовидної залози у дітей на тлі гіперплазії залозистої тканини (21,6%), вузлового зоба (16%), хронічного тиреоїдиту (12,4%).

При морфологічному дослідженні видалених пухлин з'ясовано, що переважно більшість з них складали папілярні форми раку (93,1 %). В поодиноких випадках спостерігався фолікулярний рак (2,3 %), медулярний (2,3 %), анапластичний (2,3 %). Для усіх форм раку характерна висока агресивність. Відзначена наявність доопераційного метастазування папілярного раку у 57 % хворих. Майже 1/3 папілярних карцином (27,3 %) характеризувалася наявністю стадії T-4.

Аналіз спостережень раку щитовидної залози за системою TNM показав збільшення кількості хворих з поширенням пухлинного процесу за межі капсули залози (категорія T-4) серед дітей і підлітків в період з 1991 по 1994 роки, що є поганою прогностичною ознакою (Табл.2).

Таблиця 2

Поширеність раку щитовидної залози у дітей та підлітків за системою TNM (ВОЗ, 1985 р.)

Категорія	1981-1985	1986-1990	1991-1994	Всього
T 1	2 (20,0 %)	7 (19,4 %)	28 (22,0 %)	37 (21,3 %)
T 2	2 (20,0 %)	16 (44,4 %)	36 (28,3 %)	54 (31,2 %)
T 3	3 (30,0 %)	7 (19,4 %)	23 (18,1 %)	33 (19,0 %)
T 4	3 (30,0 %)	6 (16,6 %)	40 (31,4 %)	49 (28,3 %)
N 1	1 (10,0 %)	9 (25,0 %)	30 (23,6 %)	40 (23,1 %)
N 2	5 (50,0 %)	10 (27,7 %)	36 (28,3 %)	51 (29,4 %)
M 1	2 (20,0 %)	3 (8,3 %)	7 (5,5 %)	12 (6,9 %)

Відзначено також їх високу лімфоінвазивність, яка проявляється раннім регіонарним та віддаленим метастазуванням нерідко при наявності мінімального первинного осередку. У 55,4 % спостережень відзначалося регіонарне метастазування, у 5,8 % - віддалене метастазування у легені. У 12,7 % хворих віддалені метастази у легені та кістки були виявлені післяопераційною радіоізотопною діагностикою.

Переглядаючи питання лікування тиреоїдного раку, необхідно вказати на дискусабельність ряду трактувань при виборі та послідовності використання різних методів лікування, включаючи хірургічне втручання, використання дистанційної променевої терапії, лікування радіоактивним йодом, цитостатичними засобами та тиреоїдними гормонами [1, 13 - 15]. Застосування органозберігаючих операцій при захворюванні на рак щитовидної залози супроводжується значним зниженням ризику важких післяопераційних ускладнень, тривалим безрецидивним перебігом

пухлинного процесу, забезпеченням ендокринологічної адекватності втручання [6,8]. Абластичність та радикальність цих операцій досягається застосуванням екстрафасціальної методики оперування [9, 12, 13].

Подібної тактики ми додержувалися до останнього часу. В останні роки досвід лікування хворих на тиреоїдний рак спонукав нас змінити хірургічні підходи до його лікування, враховуючи особливості його клінічних та морфологічних характеристик, особливо у хворих дитячого віку. Часта наявність мультифокального пухлинного росту, значна органо- та лімфоінвазивність тиреоїдного раку зумовлюють велику агресивність його перебігу і, в зв'язку з цим, зростання ризику рецидивів пухлин при виконанні органозберігаючих операцій. Ці фактори змусили нас розширити показання до тотальної тиреоїдектомії, особливо у хворих дитячого та підліткового віку.

При виконанні оперативного втручання з приводу раку щитовидної залози вважаємо за необхідне дотримуватися деяких принципових положень, розроблених нами.

1. Забезпечення ендокринологічної адекватності та онкологічної радикальності оперативного втручання в залежності від ступеня диференціювання та стадії раку.

Функціонально-зберігаюче оперативне втручання у дорослих - гемітиреоїдектомія з видаленням перешийку та резекцією більшої частини протилежної долі - можливе при інтратиреоїдній локалізації первинного осередку в одній із долей, без інвазії в капсулу, диференційованій формі раку та відсутності метастазів.

Розширення об'єму операції до тотальної тиреоїдектомії необхідне при наявності інфільтративного пухлинного росту, при виході пухлини за межі капсули чи долі, наявності регіонарних метастазів, медулярному раку або недиференційованих його формах.

При генералізованому пухлинному процесі з проростанням пухлини в тканини навколо неї, коли під час операції неможливе збереження цілісності паращитовидних залоз, бажано їх знайти, ідентифікувати та провести реімплантацію у м'язову тканину.

Методом вибору в лікуванні диференційованих та всіх інших форм раку щитовидної залози у дітей та підлітків, що зазнали впливу радіоактивного опромінення, є тотальна екстрафасціальна тиреоїдектомія з інтраопераційною візуалізацією поворотних гортанних нервів та паращитовидних залоз.

2. Проведення морфологічних досліджень на трьох етапах - доопераційне цитологічне дослідження пунктату пухлини, інтраопераційна експрес-ідентифікація та післяопераційне гістологічне дослідження препарату. Необхідно відмітити важливість інтраопераційної експрес-діагностики не тільки для підтвердження діагнозу, але і для визначення ступеня поширення пухлини, наявності метастатичних уражень та для ідентифікації паращитовидних залоз.

3. Ретельність інтраопераційної пальпаторної і візуальної ревізії щитовидної залози та зон регіонарного метастазування з обов'язковим розтином парієтального листка четвертої фасції шиї над паравазальною клітковиною. При наявності регіонарного метастазування виконується модифікована дисекція шиї з однієї чи двох сторін, включаючи широку дисекцію клітковини шиї з лімфатичними вузлами пара- і претрахеальної

груп, преларингеальної, трахео-езофагеальної групи, вузлів верхнього середостіння, яремних колекторів за ходом судинно-нервового пучка, задньобочкових трикутників шиї із збереженням грудинно-ключично-соскових м'язів, елементів судинно-нервового пучка, плечового сплетіння.

Об'єм проведених хворим оперативних втручань представлений в таблиці 3. Загалом було виконано 173 операції, серед яких 127 тиреоїдектомій. Відзначена значна перевага тиреоїдектомій (73,4 %) над органозберігаючими операціями (24,8 %) в групі дітей та підлітків, особливо після 1990 р.

Таблиця 3

Розподіл хворих на рак щитовидної залози дитячого та підліткового віку за об'ємом оперативного втручання

Об'єм оперативного втручання	1981-1985	1986-1990	1991-1994	Всього
Резекція долі щитовидної залози	1	4	5	10
Гемітиреоїдектомія	-	1	3	4
Резекція двох долей щитовидної залози	3	10	4	17
Гемітиреоїдектомія з резекцією протилежної долі	1	1	10	12
Тиреоїдектомія	4	19	95	118
Остаточна тиреоїдектомія	-	1	8	9
Дисекція шиї:				
- одностороння	2	9	6	17
- двохстороння	3	10	35	48
Паліативні операції	1	-	1	2

Найближчі результати хірургічного лікування хворих на рак щитовидної залози показали доцільність викладеної вище тактики. Післяопераційна летальність дорівнювала 0,5%. Перманентний парез гортані спостерігався у 18 (10,4 %) хворих. Післяопераційний перманентний гіпопаратиреоз мав місце у 11 (6,3 %) хворих. За даними літератури, частота цих ускладнень коливається в межах 3-24% і 1,5-27% відповідно [9 - 12, 15]. У 7,5% хворих в строки від 1 місяця до 2 років проводилося видалення регіонарних метастазів. Відзначено один випадок справжнього локального рецидиву раку щитовидної залози через рік після гемітиреоїдектомії (0,5 %).

Одним із важливих компонентів комплексного лікування диференційованих форм тиреоїдного раку вважаємо терапію йодом-131. Для виявлення залишкової тиреоїдної тканини або метастазів не раніше 6 тижнів після тиреоїдектомії, проводиться діагностичне сканування йодом-131. При виявленні зон накопичення радіофармпрепарату у щитовидній залозі, регіонарних лімфовузлах шиї, віддалених ділянках тіла проводиться їх радіоїодна абляція терапевтичними дозами. У 14,1% хворих проведена радіоїодна абляція залишкової тиреоїдної тканини, у 9,8% - шийних мікрометастазів, у 12,7% - радіоїодна терапія метастазів у легенях та кістковій тканині.

В деяких випадках хірургічне лікування раку щитовидної залози доцільно доповнити проведенням післяопераційної телегамматерапії

ділянки ложа щитовидної залози та всіх ділянок регіонарного лімфовідтоку. Проведення променевої терапії здійснюється індивідуально із врахуванням ступеня диференціації пухлини, її поширення та радикальності операції. Телегамматерапія показана при нерадикальних втручаннях, коли через технічні причини неможливо цілком видалити пухлину без ризику пошкодження сонної артерії, трахеї, стравоходу, хворим на медулярний та недиференційований рак щитовидної залози, при низькій клітинній диференційованості фолікулярної карциноми. Як самостійний паліативний метод лікування променева терапія призначається всім хворим з іноперабельними пухлинами.

Обов'язковою складовою частиною лікування раку щитовидної залози є повноцінна гормональна реабілітація хворих як з метою заміщувальної терапії при екстирпації щитовидної залози, так і з метою блокади тиреотропної функції гіпофізу та пригнічення проліферації можливих залишків залозистої тканини після тиреоїдектомії або при резекційних типах втручань.

Висновки

1. Аналіз спостережень раку щитовидної залози у дітей та підлітків за період з 1981 по 1994 р. показав значне збільшення кількості хворих у 1989 - 1994 рр. Однією із причин збільшення кількості випадків цього захворювання, можливо, є вплив іонізуючого випромінювання, що виникло після аварії на Чорнобильській АЕС. Строки латентного періоду розвитку пухлинного процесу складають 4-5 років від моменту аварії. Ріст захворюваності на злоякісні новоутворення щитовидної залози відбувається, головним чином, за рахунок хворих дитячого віку.

2. Злоякісні новоутворення щитовидної залози, які спостерігаються в останні роки у хворих дитячого і підліткового віку, мають високу агресивність. Клінічний перебіг раку щитовидної залози характерний коротким попереднім періодом розвитку з відсутністю ознак змін загальносоматичного статусу хворих. Він часто маніфестується шийною лімфаденопатією, часто при наявності мінімального первинного осередку. Спостерігається виражена органо- і лімфоінвазивність при високому клітинному диференціюванні та значному переважанні папілярних форм раку. Прогностичний аналіз характеру перебігу раку щитовидної залози у дітей в період після аварії на Чорнобильській АЕС дозволяє говорити про можливість подальшого збільшення кількості хворих серед дітей старшої вікової групи та підлітків, дорослих осіб молодого віку.

3. Збільшення кількості хворих на тиреоїдний рак в групі дітей та підлітків вимагає перегляду хірургічної тактики лікування, розширення показань для тотальної тиреоїдектомії з радикальним втручанням на регіонарних лімфатичних колекторах.

4. Лікування раку щитовидної залози у дітей та підлітків на сучасному етапі повинне мати комплексний характер. Воно передбачає, крім хірургічного лікування, застосування радіоактивного йоду, дистанційної променевої терапії при потребі та постійну заміщувальну і супресивну терапію тиреоїдними препаратами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронезкий И.Б. Лечение рака щитовидной железы (обзор) // Мед. радиол. 1990, 35, N 1, 53-57.
2. Герасимов Г.А. Влияние ионизирующей радиации на щитовидную железу (обзор) // Пробл. эндокринологии. 1991, 37, N 4, 64-67.
3. Kaplan M.M. Progress in thyroid cancer // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1990, 19, N 3, 469-478.
4. Тронько Н.Д., Безверхая Т.П., Корнюшенко Н.П. Ионизирующее излучение и новообразования щитовидной железы (обзор) // Врач. дело. 1992, N 6, 38-48.
5. Романчишен А.Ф. Актуальные вопросы диагностики и лечения рака щитовидной железы (обзор) // Клини. хирургия. 1991, 37, N 5, 51-56.
6. Мышкин К.И., Амирова Н.М. Выбор объема операции у больных раком щитовидной железы // Вопр. онкологии. 1991, 37, N 2, 219-224.
7. Мышкин К.И., Амирова Н.М., Чернышов Н.В. и др. Проблемы и итоги хирургического лечения при раке щитовидной железы // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей головы и шеи: Сб. науч. тр. (Под ред. В.О.Ольшанского). М.: Б.и., 1991, 130-132.
8. Ольшанский В.О., Сергеев С.А., Голубцов А.К. Функционально-щадящее лечение больных с опухолями щитовидной железы // Функционально-щадящее лечение больных со злокачественными опухолями. М., 1991, 49-54.
9. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. М.: Медицина, 1984. 320с.
10. Cady V. Surgery of thyroid cancer // World J. Surg. 1991, 5, N 1, 3-12.
11. Ceccarelli C., Pacini F., Lippi F. et al. Thyroid cancer in children and adolescent // Surgery. 1988, 104, N 6, 1143-1148.
12. Демидов В.П., Ольшанский В.О., Савенок В.У., Воронезкий И.Б. Профилактика гипопаратиреоза при операциях на щитовидной железе // Хирургия. 1984, N 6, 50-53.
13. Clark O.H., Quan-Yang Duh. Thyroid cancer // The Thyroid Gland. M.A.Greer, ed. Raven Press, Ltd., New York, 1990, 537-572.
14. Harness J.K., Thompson N.W., McLeod M.K. et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents // World J. Surg. 1992, 16, N 4, 547-554.
15. Pasiaka J.L., Thompson N.W., McLeod M.K. et al. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy // World J. Surg. 1992, 16, N 4, 711-717.

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

И.В.Комиссаренко, С.И.Рыбаков, А.Е.Коваленко, А.Г.Лысенко, Т.И.Богданова, Е.В.Большова

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

Проведен ретроспективный анализ 173 наблюдений рака щитовидной железы у детей и подростков, оперированных в клинике в 1981 - 1994 гг. Наблюдается значительное увеличение частоты рака этой локализации после аварии на Чернобыльской АЭС в период с 1989 по 1994 г. (89 % наблюдений). Отмечается высокая агрессивность опухолевого роста, частое и раннее метастазирование, преобладание папиллярных форм рака (93,1 %). Методом выбора явилась тотальная тиреоидэктомия с радикальным вмешательством на регионарных лимфатических коллекторах по показаниям и пожизненная заместительнo-супрессивная терапия тиреоидными гормонами. По показаниям проводится лечение радиоактивным йодом и дистанционная лучевая терапия.

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT THYROID TUMORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

I.V.Komisarenko, S.I.Rybakov, A.Ye.Kovalenko, A.G.Lysenko, T.I.Bogdanova, E.V.Bolshova

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

The cases of thyroid cancer in children and adolescents treated during the period of 1981 to 1994 were reviewed retrospectively. 173 patients were operated on; there were 127 thyroidectomies among them. The postoperative mortality was 0,5 %. The analysis has shown a substantial increase of thyroid cancer among children in Ukraine after the Chernobyl accident (1989 - 1994), which has definite clinical characteristics and high level of aggression. Most of the thyroid cancers had papillary forms. The method of choice for treatment of thyroid cancer is total thyroidectomy with radical extirpation of the regional lymph collectors and the further radioiodine ablation if necessary.

СТАТИСТИКА И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ УКРАИНЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС*

Т.И. Богданова

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

Увеличение числа случаев рака щитовидной железы у детей и подростков Украины послужило основанием для создания соответствующего клиничко-морфологического регистра в Институте эндокринологии и обмена веществ. Представлены данные о частоте заболеваемости, возрастном и половом распределении случаев рака щитовидной железы, приведены морфологические характеристики карцином с использованием методов световой и электронной микроскопии, а также иммуногистохимии и *in situ* гибридизации.

Установлено, что после аварии на Чернобыльской АЭС (в 1986-1994 гг.) в Украине прооперировано 339 детей и подростков (211 детей и 128 подростков). Морфологически карциномы в преобладающем большинстве случаев представлены папиллярными формами, в основном солидно-фолликулярного строения. Опухоли проявляют высокие инвазивные свойства, обнаруживая признаки внутрижелезистого распространения, инфильтрации капсулы органа и прилежащих мягких тканей, инвазии опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды, выраженной позитивной реакции на различные факторы роста и онкогены. В совокупности перечисленные признаки указывают на агрессивный характер биологического поведения изученных опухолей, что подтверждается высоким процентом региональных и отдаленных метастазов.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, щитовидная железа, карцинома, дети, подростки, регистр, патоморфология, последствия аварии ЧАЭС, электронная микроскопия, иммуногистохимия.

После аварии на Чернобыльской АЭС, начиная с 1990 г., в Украине наблюдается существенный рост заболеваемости раком щитовидной железы среди детского населения [1,2]. В связи с этим в Институте эндокринологии и обмена веществ создан регистр, куда заносятся все случаи рака щитовидной железы у детей и подростков Украины. Нами разработана индивидуальная карта клиничко-морфологических показателей, позволяющая фиксировать продолжительность заболевания, особенности клинического течения, объем оперативного вмешательства, характер метастазирования, дозовые нагрузки на щитовидную железу, описание макро- и микропрепаратов.

Расшифровка в виде конкретного перечня вопросов морфологических разделов (цитологического, патогистологического и электронномикро-

* По материалам доклада на научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института эндокринологии и обмена веществ (Киев, 17-18 мая 1995 г.)

скопического) позволяет подробно охарактеризовать каждый случай в целях их последующего детального анализа по мере накопления данных.

Материалы и методы

Регистр рака щитовидной железы включает все случаи, обнаруженные у детей и подростков, проживающих на территории Украины, которые были прооперированы в возрасте не старше 18 лет. В регистр занесена информация о 398 случаях заболевания за период с 1981 по 1994 г., из них 339 - зарегистрированы в течение 1986-1994 г. 163 пациента (134 ребенка в возрасте до 15 лет и 29 подростков 15-18 лет на момент операции) были прооперированы в 1986-1994 г. в хирургическом отделе нашего института. Информация о других пациентах базировалась на основании статистических отчетов 27 регионов Украины (24 области, автономная республика Крым, города Киев и Севастополь).

Регистр постоянно пополняется информацией о новых случаях рака щитовидной железы. По мере поступления дополнительных сведений корректируются существующие данные, что позволяет анализировать современное состояние этой патологии.

Дозы облучения щитовидной железы радиоактивным йодом у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы рассчитаны в отделе дозиметрии Центра радиационной медицины АМН Украины под руководством проф. И.А. Лихтарева [2].

Биопсийный материал для светомикроскопических исследований обработан по общепринятым методикам с фиксацией ткани в 10% нейтральном формалине и заливкой в парафин. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и фотографировали с помощью микроскопа Olympus BH-2 (Япония).

Для электронномикроскопического анализа фрагменты ткани опухолей, метастазов опухоли в лимфатические узлы, а также участки макроскопически неизменной щитовидной железы фиксировали в глутаровом альдегиде и четырехокиси осмия с последующим заключением в эпон-812. После ультрамикротомии и окраски уранилацетатом и цитратом свинца препараты просматривали в электронном микроскопе JEM-100C (Япония).

Для выявления на парафиновых срезах экспрессии ряда ростовых факторов (TGf α , EGFR), высокомолекулярных цитокератинов, ракового эмбрионального антигена (CEA), гена P53, ядерного антигена пролиферативной активности опухолевых клеток (PCNA), гена NM23 использован иммуногистохимический ABC-метод [3-6], а для выявления экспрессии рецепторов инсулиноподобного ростового фактора (IGF1R), гет, мет-онкогенов - непрямой иммунопероксидазный метод [7,8]. Экспрессию тироглобулина, кальцитонина, а также инсулиноподобного ростового фактора (IGF1) исследовали дополнительно с помощью метода гибридизации *in situ* [9,10].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ случаев заболевания раком щитовидной железы у детей и подростков, возраст которых в момент операции составлял не более 18 лет, показал, что за 5 лет до аварии в данной возрастной группе зафиксировано 59 случаев, а за период с 1986 по 1994 г. - 339.

При этом, если в 1981-1985 г. раком щитовидной железы заболело в среднем 12 детей и подростков в год, то за 5 лет после аварии их число возросло до 22, а за период 1991-1994 г. достигло в среднем 57 за год.

Темп роста заболеваемости наиболее высок у детей, оперированных в возрасте до 15 лет. Так, если за период 1981-1985 г. зафиксировано 25 случаев рака, то с 1986 по 1994 г. их число составило 211. Наиболее выраженный рост отмечен, начиная с 1990 г. (1990 - 26, 1991 - 22, 1992 - 47, 1993 - 43 и в 1994 - 39 детей). В 1995 г. только в Институте эндокринологии и обмена веществ было прооперировано 40 детей с первично выявленным раком щитовидной железы, что указывает на сохранение показателей заболеваемости на уровне предыдущих 3 лет.



Рис. 1. Число случаев рака щитовидной железы у детей (0-14 на момент операции) Украины.



Рис. 2. Заболеваемость раком щитовидной железы у детей на 100 000 детского населения в Украине

В пересчете на 100 тыс. детского населения Украины количество случаев рака щитовидной железы у детей в течение 1981-1985 г. колебалось в пределах 0,04-0,06. В 1990 г. этот показатель увеличился до 0,23, в 1991 - до 0,20 и в 1992 - до 0,43, в 1993 - до 0,39 и в 1994 - до 0,36, то есть превысил "дочернобыльский" уровень в 6,5-10 раз.

При этом необходимо отметить, что этот рост произошел в основном за счет 5 северных областей страны - Киевской, Черниговской, Житомирской, Черкасской, Ровенской и города Киева, где в результате аварии отмечено наиболее сильное загрязнение радиоизотопами йода. В этих регионах с 1990 г. зарегистрировано более 60% от всех случаев рака щитовидной железы у детей Украины (рис.1). В частности, средние показатели заболеваемости детей тиреоидным раком за период 1990-1994 г. составили по Киевской области - 1,6, по Черниговской - 1,7, по Житомирской - 0,9, по Черкасской - 0,85, по Ровенской - 0,5 и по городу Киеву - 1,1 случая на 100 тыс. детского населения (рис.2).

В абсолютных величинах в 1986-1994 г. в Киевской области зарегистрировано 36, в Черниговской - 23, в Житомирской - 14, в Черкасской - 14, в Ровенской - 8 и в городе Киеве - 26 случаев рака. В частности, в 1994 г. максимальное их количество выявлено в Черниговской (10) и в Житомирской (5) областях. Следует отметить, что в 1981-1985 г. в приведенных регионах, кроме Черкасской области (1 случай в 1981 г.), рак щитовидной железы у детей вообще не регистрировался.

Анализ частоты встречаемости злокачественных опухолей щитовидной железы у подростков, оперированных в возрасте 15-18 лет, показал, что в 1981-1985 г. выявлено 34, а в 1986-1994 г. - 128 случаев карциномы. Выраженный рост злокачественных опухолей щитовидной железы у подростков регистрируется также в последние годы (1990 - 14, 1991 - 20, 1992 - 18, 1993 - 18 и 1994 - 21), но по степени выраженности уступает обнаруженному у детского контингента.

Это подтверждается и при пересчете числа случаев рака на 100 тыс. подросткового населения, из которого следует, что на протяжении анализируемого периода заболеваемость среди подростков не превышала "дочернобыльский" уровень более, чем в 3 раза ни в целом по Украине, ни по отдельным регионам. Исключение составляет только Черниговская область, где в послечернобыльские годы заболеваемость раком щитовидной железы существенно (в 7,7 раза) выросла и среди подростков.

На момент операции и на момент аварии пациенты распределялись по возрасту неоднозначно. Так, за период 1986-1994 г. дети, прооперированные в возрасте до 5 лет, составляли только 1%; 23% представляли дети 5-9 лет, 37% - дети 10-14 лет и 38% - подростки (табл.1)

Распределение этих же пациентов по возрасту на момент аварии носит совсем иной характер (табл.2). Так в 1% заболевших впоследствии раком щитовидной железы включены еще неродившиеся дети в момент аварии (их матери находились в 3-м триместре беременности), 30% детей в 1986 году были в возрасте до 5 лет, 34% - 5-9 лет, 29% - 11-14 лет и только 6% являлись подростками. То есть более 30% пациентов во время аварии были в возрасте до 5 лет, самом чувствительном для воздействия радиоактивного йода. Возрастная же группа до 10 лет (на момент аварии) включает 65% заболевших впоследствии детей.

Таблица 1

Распределение детей и подростков, прооперированных в 1986-1994 г. по поводу рака щитовидной железы по возрасту и полу (на момент операции)

Возраст, лет	М	Ж	М:Ж	Всего
0	0	0	-	0
1	0	0	-	0
2	0	0	-	0
3	0	0	-	0
4	3	2	1,5:1,0	5
5	2	2	1,0:1,0	4
6	6	3	2,0:1,0	9
7	9	8	1,1:1,0	17
8	14	13	1,1:1,0	27
9	7	15	1,0:2,1	22
10	5	13	1,0:2,6	18
11	8	17	1,0:2,1	25
12	11	20	1,0:1,8	31
13	9	13	1,0:1,4	22
14	10	21	1,0:2,1	31
15	4	18	1,0:4,5	22
16	9	25	1,0:2,8	34
17	9	27	1,0:3,0	36
18	11	25	1,0:2,3	36
Всего				
0-4	3	2	1,5:1,0	5
5-9	38	41	1,0:1,1	79
0-9	41	43	1,0:1,1	84
10-14	43	84	1,0:2,0	127
0-14	84	127	1,0:1,5	211
15-18	33	95	1,0:2,9	128
0-18	117	222	1,0:1,9	339

Соотношение полов (М:Ж) неодинаково у оперированных детей и подростков (табл.1). У детей до 15 лет оно составляет в среднем по группе 1:1,5, а у подростков - 1:2,9, что указывает на увеличение числа больных раком щитовидной железы мальчиков, причем у детей до 10 лет число прооперированных мальчиков и девочек практически одинаково (1:1,1).

Сохранение подобного "равенства" полов на момент аварии прослеживается только у детей до 5 лет (см. табл.2), что дополнительно подтверждает высокую чувствительность щитовидной железы к радиационным воздействиям у детей младшей возрастной группы, причем независимо от пола. Анализ доз облучения щитовидной железы радиоактивным йодом у детей до 15 лет, оперированных по поводу рака щитовидной железы в 1990-1994 г. показал [1,2], что в большинстве случаев (80,2%) поглощенная доза щитовидной железой не превышала 30 сГр, у 8,5% она составляла 30-100 сГр и у 11,3% случаев - 100 сГр и выше. В настоящее время делать какие-либо выводы по поводу зависимости развития рака щитовидной железы у детей от дозы облучения преждевременно, однако, как показали исследования И.А.Лихтарева и соавторов [2], число дополнительных случаев тиреоидного рака (по

Таблица 2

Распределение детей и подростков, прооперированных в 1986-1994 г. по поводу рака щитовидной железы по возрасту и полу (на момент аварии)

Возраст, лет	М	Ж	М:Ж	Всего
in utero	1	1	1,0:1,0	2
0	16	11	1,5:1,0	27
1	14	12	1,2:1,0	26
2	4	9	1,0:2,3	13
3	5	11	1,0:2,2	16
4	9	11	1,0:1,2	20
5	8	16	1,0:2,0	24
6	5	17	1,0:3,4	22
7	7	18	1,0:2,6	25
8	8	13	1,0:1,6	21
9	4	20	1,0:5,0	24
10	7	20	1,0:2,9	27
11	3	17	1,0:5,7	20
12	7	10	1,0:1,4	17
13	6	13	1,0:2,2	19
14	6	9	1,0:1,5	15
15	2	5	1,0:2,5	7
16	2	7	1,0:3,5	9
17	2	0	2,0:0	2
18	1	2	1,0:2,0	3
Всего				
0-4	49	55	1,0:1,1	104
5-9	32	84	1,0:2,6	116
0-9	81	139	1,0:1,7	220
10-14	29	69	1,0:2,4	98
0-14	110	208	1,0:1,9	318
15-18	7	14	1,0:2,0	21
0-18	117	222	1,0:1,9	339

сравнению с рассчитанным спонтанным уровнем) на 1 млн детского населения значительно выше в регионах, где доза облучения щитовидной железы достигала 50-100 сГр и 100-200 сГр.

Морфологически изучены 210 карцином щитовидной железы, удаленных у детей и подростков в хирургическом отделении Института эндокринологии и обмена веществ. Соотношение полов (Ж:М) составило 1,3:1. Диагноз "карцинома" подтвержден 4 патоморфологами г.Киева. 130 из указанных случаев дополнительно верифицированы экспертом США проф. V.LiVolsi и экспертом ЕС проф. D.Williams. У 97.5% случаев диагноз подтвержден. Верификация диагноза проведена согласно Классификации ВОЗ [11]. В 3 случаях признаки злокачественного роста на предоставленных экспертам препаратах отсутствовали. В дальнейшем для этих целей будут использованы дополнительные срезы ткани опухолей.

В 196 случаях (93.3%) установлена папиллярная, в 6 (2.9%) - фолликулярная, в 6 (2.9%) - медуллярная и в 2 (0.9%) - анапластическая карцинома щитовидной железы.

У пациентов, оперированных в других клиниках Украины, диагноз рака щитовидной железы верифицирован патоморфологом по месту операции. Анализ морфологических данных по этим случаям может быть приведен только после дополнительного изучения препаратов нами и другими экспертами.

Из вышеуказанного очевидно, что за редким исключением рак щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС представлен папиллярными формами.

Как свидетельствует гистопатологический анализ, среди обнаруженных папиллярных карцином преобладали неинкапсулированные опухоли (90,3 %). Прорастание капсулы железы отмечено в 36,4% случаев, инфильтрация окружающих железу мягких тканей - в 40,0%. У 55,2% наблюдений выявлены признаки внутрижелезистого распространения опухоли - в микроскопически относительно неизменной ткани определяются опухолевые участки или псаммомные тельца.

Типичная папиллярная карцинома зарегистрирована в 12,1% случаев опухолей и представлена многочисленными папиллами, которые образуют характерные древовидные разветвления. В центральной части папилл расположен фиброваскулярный стебель, состоящий из волокон соединительной ткани, фибробластов и капилляров.

Характерной особенностью папиллярной карциномы является наличие резко просветленных ядер, которые имеют овальную, иногда округлую форму. Хроматин ядра конденсируется лишь по его периферии и почти полностью отсутствует в центральной области, придавая ядру вид часового стекла [12,13]. Кроме того, ядра клеток папиллярной карциномы характеризуются наличием бороздок, цитоплазматических включений, признаками наслаивания друг на друга.

Электронномикроскопически папиллярные зоны карцином содержат хорошо дифференцированные тироциты. Последние отличаются по степени функциональной активности, но преобладают активные клетки с хорошо развитыми цитоплазматическими органеллами: зернистой эндоплазматической сетью, митохондриями, комплексом Гольджи. Ядра опухолевых клеток имеют преимущественно выраженную изрезанность контуров нуклеолеммы, невысокое содержание гетерохроматина и характерные для данной формы рака включения цитоплазмы в нуклеоплазму. Подобные включения не являются истинными внутриядерными, а лишь отражают глубокие и сложные инвагинации нуклеолеммы. Вместе с тем, именно такой тип изменений ядра служит важным диагностическим критерием папиллярного рака для цитологов и патоморфологов при изучении препаратов в световом микроскопе.

В большинстве исследований (33,9%) преобладал фолликулярный тип строения папиллярной карциномы. Типичные папиллярные образования в этом случае единичны или могут полностью отсутствовать. Главными отличительными признаками карцином подобного строения являются светлые ядра с краевым расположением хроматина, наличие в них бороздок и цитоплазматических включений.

В случае солидного варианта папиллярной карциномы (32,1%) преобладали опухоли альвеолярно-солидного строения, когда участки опухоли разделены соединительнотканными прослойками на островки. Электронномикроскопически солидные участки состоят из

низкодифференцированных клеток. В них прежде всего обращает внимание уменьшение размеров, изменение формы, появление отростков, снижение содержания органелл. Так, в цитоплазме нередко можно наблюдать лишь отдельные каналцы зернистой эндоплазматической сети, скопления рибосом, митохондрии и крупные вакуоли, что характерно для ранних этапов эмбриогенеза эндокринных желез. Важно указать, что скопления низкодифференцированных клеток закономерно определяются и в так называемой неповрежденной части железы, подтверждая многофокусный характер роста опухоли.

В случаях диффузно-склерозирующего варианта папиллярной карциномы (6,7%), помимо признаков диффузного опухолевого роста на фоне обширного склероза, выраженного тиреоидита и обильной инвазии *опухолевых клеток в лимфатические сосуды*, отмечалось большое количество псаммомных телец. Последние обычно располагаются в строме и лимфатических сосудах в виде скоплений.

В 15,2% случаев опухоли имели смешанное папиллярно-солидное или фолликулярно-солидное строение.

Признаки инвазии опухолевых клеток в лимфатические сосуды обнаружены в 60,6% наблюдений. Кроме того, в 24,2% выявлена кровеносная инвазия, чаще - при солидном варианте папиллярной карциномы.

Сосуды опухолей детей характеризуются отеком, выбухающим в просвет эндотелием с заметно сниженной микроциркуляторной активностью на фоне резко утолщенных базальных мембран. Подобные изменения со стороны компонентов сосудистой стенки описаны при радиационном воздействии [12,13].

Интересны, с нашей точки зрения, и ультраструктурные критерии начальных этапов метастазирования опухолевых клеток, которые теряют межклеточные связи, округляются и обнаруживаются как в капсуле железы, так и иногда в просвете сосудов опухоли. Следует подчеркнуть, что в участках инфильтративного роста опухоли, независимо от варианта папиллярного рака, в 50,9% случаев выявляются светлоклеточные солидные скопления. Имеют место склеротические изменения со стороны стромы (78,2%), лимфоидная инфильтрация ткани опухоли (33,9%), наличие псаммомных телец (78,2%).

Метастатическое поражение шейных лимфатических узлов морфологически зарегистрировано в 55,8% случаев. Метастазы папиллярной карциномы в лимфатические узлы имеют типичное папиллярное строение, или чаще смешанное, с наличием фолликулярных и солидных участков. В метастазах опухоли в лимфоузлы могут обнаруживаться псаммомные тельца, кровоизлияния, склеротические изменения. Электронномикроскопически метастазы опухолей выглядят как характерные папиллярные структуры или скопления клеток с преформированными ядрами, сходными по структуре с описанными в основном очаге.

Вышеуказанные фолликулярные карциномы обнаружены в 5 случаях у детей и в 1 - у подростка. Они представляли солитарные инкапсулированные узлы (2,5-3,5 см в диаметре) преимущественно микрофолликулярного строения. Ядра, в отличие от папиллярных карцином, плотные, имеют небольшие размеры, без выраженной

изрезанности контуров, с локальными признаками атипии. Капсула узлов, как правило, утолщена, с признаками врастания опухолевых клеток в ее толщу. Основанием для установления диагноза карциномы послужили обнаруженные признаки инвазии опухолевых клеток в кровеносные сосуды капсулы опухоли. Электронномикроскопически фолликулярные карциномы практически не отличались по строению от фолликулярных аденом.

Медулярные карциномы выявлены только у детей до 15 лет. В 5 случаях - это неинкапсулированные опухоли с признаками инфильтрации капсулы железы, внутрижелезистого распространения и инвазии опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды. Гистологически доминировали солидные участки, состоящие из мелких или веретенновидных клеток. Для окончательной постановки диагноза был применен иммуногистохимический метод с использованием антител к кальцитонину. Во всех случаях реакция была интенсивно положительная. В одном случае медулярная карцинома представляла солитарный узел диаметром 2,5 см в тонкой капсуле. При этом иммуногистохимически кальцитонин выявлялся лишь очагово, в то время как реакция на кальцитонин при использовании гибридации *in situ* была интенсивно положительной. Электронномикроскопически такие опухоли отличались наличием С-клеток с многочисленными характерными секреторными осмиофильными гранулами.

Анапластический рак щитовидной железы обнаружен у 2 подростков 18 лет и характеризовался полиморфным строением (веретено-, крупно- и мелкоклеточным) на фоне интенсивной инвазии клеток опухолей в многочисленные кровеносные сосуды капсулы. В одном случае, у девушки 18 лет, опухоль состояла из двух спаянных узлов размерами 13x8x7 см и 4,5x3x2 см. Гистологически в меньшем из них еще сохранялись признаки микрофолликулярного строения и очаговой положительной реакции на тироглобулин, а в большем они полностью отсутствовали. Кальцитонин иммуногистохимически не обнаруживался.

Таким образом, карциномы щитовидной железы, удаленные у детей и подростков после аварии на ЧАЭС, в преобладающем большинстве случаев представлены папиллярными формами, в основном фолликулярного и фолликулярно-солидного строения. Опухоли проявляют высокие инвазивные свойства, обнаруживая признаки внутрижелезистого распространения, инфильтрации капсулы органа и прилежащих мягких тканей, инвазии опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды.

Сравнение описанной морфологической картины с таковой в "дочернобыльский период" чрезвычайно затруднительно, так как мы располагаем наблюдением только за 8 больными с папиллярной карциномой, оперированными в 1981-1985 г. Вместе с тем в 6 случаях отмечалось типичное папиллярное строение, в 1 - фолликулярный вариант и в 1 - солидный вариант папиллярной карциномы. Метастазы в лимфатические узлы шеи наблюдались только у трети больных, а признаки прорастания опухоли в окружающие ткани не определялись.

То есть с определенной долей осторожности (из-за неравноценности сравниваемых групп) можно отметить, что после Чернобыльской аварии увеличилось число случаев солидных и фолликулярных вариантов

папиллярной карциномы, появились диффузно-склерозирующие ее формы, существенно возросли инвазивные свойства опухолей. Об агрессивном течении опухолевого процесса свидетельствует и появление отдаленных метастазов, преимущественно в легкие - у оперированных в нашем институте детей и подростков они зарегистрированы в 20% случаев [1].

Следует отметить, что высокий процент солидного и фолликулярного вариантов папиллярного рака на фоне признаков агрессивного течения опухолевого процесса отмечен в карциномах, обнаруженных у детей Беларуси, также пострадавших от Чернобыльской катастрофы [14,15].

Прослеживается увеличение частоты солидного и фолликулярного вариантов и при сравнении с описанными случаями папиллярного рака у детей США [16] и Великобритании [17,18]. В частности, при сравнении карцином щитовидной железы, которые были удалены у детей в возрасте до 15 лет, в Украине и Великобритании [19-20] обнаруживается, что в Украине только за последние 5 лет (1990-1994 г.) прооперировано 175 детей (в среднем 35 в год). В Великобритании же удалено 154 тиреоидные карциномы за 30 лет (1963-1992 г., в среднем по 5 в год). То есть в Украине после Чернобыльской аварии в год оперируется в 7 раз больше детей, чем в Великобритании. При этом папиллярные карциномы составляют у детей Великобритании только 69%, а у детей Украины - 94%.

Прослеживаются существенные различия и в возрасте прооперированных. В Великобритании наблюдается максимальное увеличение числа детей с карциномой в возрасте 14 лет, в то время как в Украине существенный рост частоты этого заболевания регистрируется, начиная с семилетнего возраста.

Соотношение полов (Ж:М) в Великобритании в целом по серии составляет 2,3:1 (при папиллярном раке 3,8:1), а в Украине 1,5:1, что указывает на значительное увеличение количества прооперированных мальчиков в данной возрастной группе.

Различия в двух сериях наблюдаются и при сравнении морфологической картины. Так, типичный вариант папиллярного рака в Великобритании обнаруживается в 6,2 раза чаще, а наиболее неблагоприятный солидный вариант, напротив, в 2,3 раза реже, чем в Украине.

Таким образом, проведенное сравнение подтверждает возрастание частоты тиреоидного рака у детей Украины в послеаварийные годы и указывает на существенные возрастные, половые различия, а также на изменение соотношений морфологических подтипов опухолей.

В настоящий момент наиболее перспективными научными направлениями в изучении механизмов злокачественного роста являются молекулярно-генетические и иммуноморфологические исследования. Показано, что карциномы различных органов экспрессируют многочисленные онкогены, факторы роста, опухолевые супрессорные гены [21-24]. При этом возможно существование различных генетических путей канцерогенеза для высоко- и низкодифференцированных опухолей [25,26]. Последние могут развиваться вследствие накопления целого каскада генетических повреждений, которые, как правило, тесно коррелируют с их прогрессией и метастазированием. Известно множество публикаций, посвященных экспрессии онкогенов, факторов роста при раке

щитовидной железы [21-29], но в преломлении тиреоидного рака у детей данная проблема практически не освещена.

В связи с этим нами совместно с зарубежными коллегами (проф. V.LiVolsi и докт. S.Peters из Пенсильванского Университета, США, проф. D.Williams, докт. J.Thomas и докт. R.Nagach из Кембриджского университета, Великобритания, проф. S.Asa из Торонтского университета, Канада, проф. W.Yasui и докт. N.Takeichi из Хиросимского университета, Япония) проведены исследования по выявлению гормональных факторов, различных онкогенов и факторов роста с помощью методов иммуногистохимии и гибридизации *in situ* в папиллярных карциномах, их метастазах в лимфатические узлы, а также во внеопухолевой микроскопически неизменной ткани щитовидной железы у детей.

Проведенные исследования показали, что в непораженной опухоли ткани отмечается негативная реакция на все изученные факторы, за исключением тироглобулина и кальцитонина. В опухолевых клетках тироглобулин распределяется крайне неравномерно. В частности, в солидных участках в большинстве случаев реакция носила очаговый характер (как при применении метода иммуногистохимии, так и *in situ* гибридизации). Та же закономерность прослежена и относительно метастазов опухоли в лимфоузлы. Этот факт доказывает резкое снижение биосинтеза тироглобулина в клетках солидных зон, ослабление их дифференцировки, настораживает в плане послеоперационного прогноза.

Кальцитонинсодержащие клетки в ткани опухоли выявляли лишь в 8,7% случаев, в то время как С-клеточная гиперплазия в участках щитовидной железы, прилежащих к опухоли, отмечена в 43% наблюдений, что указывает на определенную взаимосвязь С клеток и злокачественной трансформации фолликулярного эпителия в щитовидной железе. На возможность подобной взаимосвязи мы уже обращали внимание ранее на основании данных электронномикроскопических исследований [30].

Раковый эмбриональный антиген (CEA) обнаруживался в цитоплазме опухолевых клеток, а трансформирующий фактор роста альфа (TGFA) - в цитоплазме и клеточных мембранах. Рецепторы к эпидермальному фактору роста (EGFR) выявлялись в мембранах опухолевых клеток повсеместно, но более интенсивная реакция отмечена в зонах инфильтративного роста опухоли.

90% изученных иммуногистохимически папиллярных карцином детей были слабо и умеренно позитивны к рецепторам инсулиноподобного фактора роста (IGF1R), и 75% таких опухолей экспрессировали инсулиноподобный фактор роста (IGF1), выявляемый с помощью *in situ* гибридизации. Эти данные в целом совпадают с результатами, полученными при изучении папиллярных карцином взрослых пациентов [10]. Интересно отметить, что наиболее интенсивная реакция отмечалась в микрофолликулярных участках опухоли, в солидных же участках позитивная реакция имела место только в зонах инфильтративного роста или вблизи очагов лимфоидной инфильтрации.

Экспрессия высокомолекулярных цитокератинов (HMW-CK) наблюдалась в 84% папиллярных карцином, при этом диффузно-склерозирующий вариант отличался 100% экспрессией HMW-CK. При других вариантах интенсивно положительная реакция прослеживалась преимущественно в зонах инфильтративного и многофокусного роста, что

может указывать на существенную роль этих цитокератинов в процессах инвазивного роста. Кроме того, наличие позитивной реакции к HMW-CK служит и дополнительным критерием при дифференциальной диагностике папиллярной карциномы, так как при фолликулярной карциноме или аденоме реакция, как правило, отрицательная [6].

При исследовании онкогенной экспрессии наиболее выраженная реакция отмечена при выявлении *ret*-онкогена, который обнаруживался в 80,7% случаев и локализовался в клетках как папиллярных зон, так и фолликулярных и солидных участков. Наиболее интенсивная реакция определялась в клетках, инфильтрирующих капсулу или строму опухоли, а также в участках многофокусного роста опухоли, которые преимущественно представляли солидные скопления. В позитивно окрашенных клетках продукт реакции прослеживался в основном в базальной части, лишь в отдельных случаях позитивно окрашивались люминальные отделы опухолевых клеток.

Мет-онкоген обнаруживался в 68,4% случаев, в основном диффузно окрашивая цитоплазму. Лишь в некоторых препаратах можно было наблюдать мембранное окрашивание. Интенсивность реакции была намного ниже, чем на *ret*-онкоген.

Интересны, с нашей точки зрения, и данные по определению гена *p53*, мутации которого при карциномах и его визуализация указывают на снижение дифференцировки опухоли. В известных нам работах этот ген определялся в опухолях щитовидной железы лишь при анапластической карциноме [25,26]. В наших исследованиях ген *p53* выявлялся в 56% случаев в опухолях больных в возрасте не старше 18 лет. При этом в опухолях детей до 15 лет он обнаруживался в 65% случаев, в то время как у подростков только в 19%. В большинстве наблюдений (65%) количество иммунопозитивных ядер было незначительным, в среднем 5-10%, но в то же время в 35% обнаруживалось до 20% окрашенных ядер.

В 83% наблюдений отмечена положительная реакция на ядерный антиген пролиферативной активности опухолевых клеток (PCNA), причем в 32% количество иммунопозитивных ядер было в пределах 20%, а в 15% - достигало 40-60% и больше. Положительная реакция имела место в различных по строению участках опухоли: в папиллярных, фолликулярных, солидных, при инвазии опухолевых клеток в сосуды, в метастазах.

Ген NM23 обнаруживался в 90% опухолей, особо интенсивная реакция отмечена в 57% наблюдений. Продукт реакции локализовался в цитоплазме опухолевых клеток. Наиболее богаты им были солидные зоны, участки инфильтративного роста и метастазы опухоли в лимфоузлы.

Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают высокую пролиферативную активность и агрессивность папиллярных карцином у детей и указывают на целесообразность продолжения начатой работы.

Дальнейшие исследования в этом направлении перспективны в плане выяснения патоморфоза карцином, а также могут быть полезны в сложных для дифференциальной диагностики случаях (аденома - карцинома). Более полное понимание роли онкогенов в канцерогенезе щитовидной железы может помочь в определении специфических опухолевых маркеров, в диагностике рака и его последующей терапии.

Выводы

1. Суммируя вышеприведенные данные, следует отметить, что в Украине наблюдается статистически достоверное увеличение заболеваемости раком щитовидной железы среди детей и подростков (особенно тех, кому в 1986 г. было менее 10 лет). Заболеваемость у детей существенно возросла, начиная с 1990 г., и сохраняется на высоком уровне в 1993 -1995 г.

2. Генез дополнительных случаев рака щитовидной железы у детей Украины, по всей вероятности, радиационный, так как более 60% наблюдений зафиксировано в 6 из 27 регионов Украины, которые наиболее пострадали в результате аварии на ЧАЭС.

3. При сравнении изученных опухолей с карциномами, удаленными у детей, не проживавших в пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС странах, в частности в Великобритании, выявлены существенные различия в отношении возрастного распределения опухолей, полового индекса, соотношения морфологических форм.

4. Рак щитовидной железы у детей и подростков Украины в преобладающем большинстве случаев представлен папиллярными формами, в основном солидно-фолликулярного строения. Опухоли проявляют высокие инвазивные свойства, обнаруживая признаки внутрижелезистого распространения, инфильтрации капсулы органа и прилежащих мягких тканей, инвазии опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды, выраженной позитивной реакции на различные факторы роста и онкогены. В совокупности перечисленные признаки указывают на агрессивный характер биологического поведения изученных опухолей, что подтверждается высоким процентом региональных и отдаленных метастазов.

Литература

1. Tronko N., Epstein Ye., Oleinik V. et al. Thyroid gland in children after Chernobyl accident (yesterday and today)// Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future. Sh. Nagasaki, ed. Excerpta Medica, Int. Congr. Ser. 1074: Elsevier, 1994. Amsterdam, Lausanne-New-York-Oxford-Shannon-Tokyo, 31-46.
2. Likhtarev I.A., Sobolev B.G., Kairo I.A. et al. Thyroid cancer in the Ukraine// Nature. 1995, 375, 365.
3. Yasui W.Yi., Kuniyasu Z.O., Ayban H. et al. Expression of transforming growth factor alpha in human tissue: immunohistochemical study and Northern blot analysis// Virchows. Archiv Pathol. Anat. 1992, 421, 513-519.
4. Shimizu T., Usuda N., Yamanda T. et al. Proliferative activity of human thyroid tumors evaluated by proliferating cell nuclear antigen/cyclin immunohistochemical studies// Cancer. 1993, 71, N 9, 2807-2812.
5. Bertheau P., De La Rosa A., Steeq P.S., Merino M.J. NM23 protein in neoplastic and nonneoplastic thyroid tissues// Am. J. Pathol. 1994, 145, N 1, 26-32.
6. Raphael S.J., Apel R.L., Asa S.L. Brief report: Detection of High-Molecular-Weight cytokeratins in neoplastic and non-neoplastic thyroid tumors using microwave antigen retrieval// Modern Pathology. 1995, 8, N.8, 870-872.
7. Harach H.R. and Williams E.D. Childhood thyroid cancer in England and Wales// Brit. J. Cancer. 1995, 72, 777-783.
8. Thomas G.A., Davies H.G., Williams E.D. Localisation of IGF1 in the mouse thyroid// J. Pathol. 1994, 173, 355-360.

9. Thomas G.A., Davies H.G., Williams E.D. Demonstration of mRNA using digoxigenin labelled oligonucleotide probes for in situ hybridisation in formamide free conditions// *J. Clin. Pathol.* 1993, **46**, 171-174.
10. Takahashi M.N., Thomas G.A., Williams E.D. Evidence for mutual interdependence of epithelium and stromal lymphoid cells in a subset of papillary carcinomas// *Brit. J. Cancer.* 1995, **72**, 813-817.
11. Hedinger Chr, Williams ED, Sobin LH. *Histological Typing of Thyroid Tumours.* WHO, 2nd Ed. Berlin: Springer, 1988. 66 p.
12. LiVolsi VA. *Surgical Pathology of the Thyroid.* Philadelphia: WB Saunders, 1990. 407 p.
13. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis R. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Thyroid Gland.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1992. 338 p.
14. Furmanchuk A.W., Averkin J.I., Egloff B. et al. Patomorfological findings in thyrioid cancer of children from Republic Belarus // *Histopatology.* 1992, **21**, 401-408.
15. Nikiforov Y., Gnepp D.R. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl diaster. Pathomorphological study of 84 cases (1991-1992)from the republic of Belarus // *Cancer.* 1994, **74**, N2, 748-766.
16. Peters S.B., Chatten J., LiVolsi V.A. Pediatric papillary thyroid carcinoma // *Abstracts of the Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology.* San Francisco, 1994, 55A.
17. Williams E.D. Thyroid cancer in United Kingdom children and in children exposed to fall-out from Chernobyl// *Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future.* Sh. Nagataki, ed. Excerpta Medica, Int. Congr. Ser. 1074: Elsevier, 1994. Amsterdam, LausanneNew-York-Oxford-Shannon-Tokyo, 89-94.
18. Harach H.R. and Williams E.D. Childhood thyroid cancer in England and Wales// *Brit. J. Cancer.-* 1995, **72**, 777-783.
19. Bogdanova T.I., Bragarnik M.M., Tronko N.D. et al. Childhood thyroid cancer after Chernobyl // *J. Endocrinol.* 1995, **144**, Supp. OC 25.
20. Bogdanjva T., Bragarnik M., Tronko N.D. et al. Childhood Thyroid Cancer after Chernobyl// *Pathological Society of Great Britain and Ireland (171st Meeting, 5-7 July 1995),* Amsterdam, 1995, N 37.
21. Wynford-Thomas D. Molecular-genetics of thyrioid cancer// *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 1993, **4**, N 7, 224-232.
22. Williams E.D. Thyroid tumorigenesis// *Horm. Res.* 1994, **42**, 31-34.
23. Fabien N., Fusco A., Santoro M. et al. Description of a human papillary thyroid-carcinoma cell-line morphologic study and expression of tumoral markers// *Cancer.* 1994, **73**, N 8, 2206-2212. 24. Basolo F., Fugazzolo L., Fontanini G. et al. Markers of cell-proliferation as prognostic factors in differetiated thyroid-cancer// *Int. J. Oncology.* 1993, **3**, N 6, 1077-1081.
25. Nakamura T., Yana I., KobayashiT. et al. P53 gene mutation associated with anaplastic transformation of human thyroid carcinomas// *Jpn. J. Cancer Res.* 1992, **83**, N 13, 1293-1298.
26. Fagin J.A., Matsuo K., Karmakar A. et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas// *J. Clin. Invest.* 1993, **91**, N 1, 179-184.
27. Hall W., Hall E. Oncogenes and growth factors in thyroid carcinogenesis // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1990, **19**, 479-493.
28. Enomoto T., Sugawa H., Inoue D. et al. Establishment of a human undifferentiated thyroid cancer cell line producing several growth factors and cytokines // *Cancer.* 1990, **65**, 1971-1979.
29. Basolo F., Pinchera A., Fugazzola L. et al. Expression of P21 RAS protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer// *Eur. J. Cancer.* 1994, **30A**, N 2, 171-174.
30. Bogdanova T.I. Pathomorphologic Characteristics of Malignant Thyrioid Tumors in Children// *Treatment of Thyrioid Cancer in Childhood.* J.Robbins, ed. (Proceedings of workshop held Sept. 10-11, 1992, at the National Institutes of Health, in Bethesda, Maryland), 51-59.

СТАТИСТИЧНА І МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ УКРАЇНИ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Т.І. БОГДАНОВА

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

Збільшення числа випадків раку щитовидної залози у дітей та підлітків України обумовило необхідність створення в Інституті ендокринології та обміну речовин відповідного клініко-морфологічного реєстру. Наведено дані про частоту захворюваності, вікові та статеві співвідношення хворих з карциномами, морфологічні ознаки пухлин, виявлені за допомогою методів світлової, електронної мікроскопії, а також імуногістохімії та *in situ* гібридизації.

Встановлено, що в Україні після аварії на ЧАЕС (у 1986-1994 р.) прооперовано 339 дітей та підлітків (211 дітей та 128 підлітків). Морфологічно досліджені раки щитовидної залози у більшості випадків являють папілярну карциному, частіше солідно-фолікулярної будови. Такі пухлини мають ознаки багатофокусного росту, інфільтрації капсули залози та м'яких тканин, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин, виразної позитивної реакції на різні фактори росту та онкогени. У сукупності ці риси обумовлюють високу агресивність біологічної поведінки пухлин, що підтверджено великою кількістю регіонарних та віддалених метастазів.

STATISTICS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THYROID CANCER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN UKRAINE AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT

T.I. Bogdanova

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

The increase in the number of childhood thyroid cancer in Ukraine following the Chernobyl accident was the reason for compiling the register of thyroid cancer cases at the Institute of Endocrinology and Metabolism in Kyiv, Ukraine. This report gives the analysis of clinical-morphological data from the abovementioned register. To study the incidence, age and sex distribution of thyroid cancer we used information from the Institute of Endocrinology and statistical reports from 27 regions of Ukraine. Morphological characteristics of the resected tumors were studied using light, electromicroscopic, immunocytochemical and *in situ* hybridisation techniques.

In 1986-1994 in Ukraine the total amount of operated children and adolescents was 339 cases (211 children and 128 adolescents). Morphologically, thyroid carcinomas demonstrate predominantly papillary forms, mainly follicular-solid patterns. These tumors show signs of intraglandular spreading, infiltration of the adjacent soft tissues, tumor cell invasion in lymphatic and blood vessels, intensive reaction to various oncogenes and growth factors. Such aggressive behavior is also confirmed by high percentage of lymph node and distal metastases.

ТРИДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА*

А.С. Ефимов

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

Изложены основные результаты исследований, проведенных коллективом диабетологической клиники. Изучено влияние факторов риска на частоту развития сахарного диабета. Предложены новые диагностические тесты, портативный экспресс-анализатор глюкозы и индикаторные полоски, а также новая классификация ангиопатий. Выяснены патогенетические механизмы: участие контринсулиновых гормонов, перекисного окисления липидов, полиолового пути обмена глюкозы, роль иммунологических нарушений в развитии сахарного диабета и диабетических ангио-, нейропатий. Из новых методов лечения сахарного диабета и различных стадий диабетических ангио-, нейропатий упомянуты применение топинамбура для диетического питания, ингибиторов протеолиза, изодибута, трансплантация культуры бета-клеток и криоконсервированной эмбриональной ткани печени, сорбционные методы, микроволновая резонансная терапия, УФ и лазерное облучение крови, плазмаферез.

Ключевые слова: сахарный диабет, патогенез, лечение.

С 1965 г. коллектив диабетологической клиники института разрабатывает различные стороны патогенеза, диагностики, клиники и лечения сахарного диабета (СД) и, следовательно, участвует в эволюции взглядов на данную патологию. С введением и совершенствованием инсулинотерапии судьба больного СД определяется сосудистыми осложнениями, которые приближают финал заболевания. Поэтому основные усилия сотрудников были направлены на изучение патогенеза, клиники и лечения диабетических ангиопатий. В итоге разработаны и внедрены в практику новые диагностические тесты, клиническая классификация и, в особенности, методы лечения СД, диабетических ангиопатий и нейропатий.

Начальной мерой по борьбе с СД служит активное выявление заболевания путем обследования населения с помощью теста толерантности к глюкозе. Это позволяет выявлять латентные и легкие формы до манифестации заболевания и осуществлять профилактику прогрессирования и развития осложнений. В итоге обследования более 30000 населения г.Киева выявлено 3,2% больных СД. Соотношение нововыявленных больных к состоявшим ранее на диспансерном учете составило 3,3:1. Однако массовое обследование населения в целях выявления больных СД повсеместно станет возможным лишь с внедрением в практику экспресс-анализатора глюкозы. Нами совместно с инженерами и физиками разработаны и внедрены в практику первый отечественный портативный экспресс-анализатор "Глюкофорт" и

* По материалам доклада на научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института эндокринологии и обмена веществ (Киев, 17-18 мая 1995 г.).

индикаторные полоски "Глюкозан". Ограниченный серийный выпуск и дороговизна служат временным препятствием к широкому использованию этих комплектов. Касается это и импортных приборов. Поэтому в современных условиях можно рекомендовать обследования в первую очередь лиц с факторами риска (близкие родственники больных, лица с ожирением, атеросклерозом, пожилые люди и женщины с патологией беременности и родов).

В 1972 г. на Международном конгрессе геронтологов нами были приведены обоснования двух основных клинических форм СД - юношеского и диабета пожилых, что в последующем нашло отражение в классификации, предложенной ВОЗ (1985) по выделению инсулинозависимого (I-го типа) и инсулинонезависимого (II-го типа) СД [1]. Вскоре после этого в "Справочнике врача-эндокринолога" [2] приводится обоснование развернутой клинической классификации СД с учетом степени тяжести, компенсации, осложнений, с выделением первичного и вторичного симптоматического диабета. Предложенная в те годы классификация с некоторыми исправлениями является общепринятой в отечественной эндокринологии и используется в последующих публикациях [4,5,9].

При изучении этиологии и патогенеза заболевания следует ориентироваться на существование двух клинических его типов. Общим для обоих типов СД является генетическая предрасположенность к заболеванию. Описываются различные генетические дефекты, ответственные за развитие данного заболевания: аутосомно-рецессивный ген и ген гистосовместимости. Установлена ассоциация ИЗСД с такими аллелями HLA-системы, как B8, B15, DRW3, DRW4. В последние годы доказано участие других генетических дефектов, в частности, генетическая неполноценность ферментов гексокиназы и гликогенсинтетазы, содержащихся в мышцах, или нарушения биосинтеза, секреции, метаболизма инсулина.

Однако реализуются генетические дефекты у больных с I-м и II-м типами диабета по-разному. При ИЗСД главную роль отводят вирусной инфекции с развитием аутоиммунного инсулита. При ИНСД факторы риска другие: ожирение, атеросклероз, повышение продукции контринсулиновых гормонов (глюкагона, соматотропина, глюкокортикоидов), пожилой возраст, гиперлипидемия, гиперурекемия. Нами совместно с Е.В.Эпштейном и П.М.Карабуном показана патогенетическая роль ожирения как фактора риска в развитии СД [7].

Для выявления патогенетических различий I-го и II-го типов СД Ю.В. Бездробный, Н.Ю. Евдокимова, К.А. Нижерадзе изучали у больных три уровня гормонально-тканевых взаимоотношений: содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) в крови; состояние инсулиновых рецепторов; внутриклеточный метаболизм глюкозы. Оценка внутриклеточного метаболизма глюкозы проводилась на культуре фибробластов путем определения содержания меченой глюкозы, изучения продукции лактата и синтеза гликогена. Выявлены четкие различия в содержании ИРИ, характеристике инсулиновых рецепторов и внутриклеточном метаболизме при различных типах СД. Более того, внутри каждого клинического типа, в частности у больных ИЗСД, выявлена гетерогенность изменений

количества и активности инсулиновых рецепторов [8]. Это дало основание сделать заключение о неоднородности основных клинических типов СД.

В целях выяснения роли других патогенетических факторов в развитии СД Т.П. Безверхая, Е.П. Костюк исследовали некоторые контринсулиновые гормоны (глюкагон, соматотропин, глюкокортикоиды). Было установлено повышение продукции перечисленных гормонов у больных СД, независимо от его клинического типа. Обосновано участие этих гормонов в патогенезе некоторых форм инсулинорезистентности и в развитии декомпенсации и диабетических ангиопатий [6].

Перечень патогенетических механизмов СД будет не полным, если не упомянуть об иммунологических исследованиях. О.С. Дехтярева, Г.В. Дубровская, Е.А. Сакало, А.М. Яковенко выявили изменения гуморального и клеточного иммунитета при СД, в особенности при наличии ангиопатий или сульфамидорезистентности. Эти изменения проявились в виде Т-клеточного иммунодефицита, снижения активности $C_1 - C_3 - C_5$ - компонентов комплемента, повышения уровня иммуноглобулинов (IgM, IgG), а также иммунных комплексов. Было отмечено неблагоприятное влияние циркулирующих иммунных комплексов, в состав которых входили липопротеиды с низкой и очень низкой плотностью, инсулин, антиинсулиновые антитела, на сосуды. Проникновением этих агрегантов в стенку сосудов объясняется специфический характер диабетических микроангиопатий.

Важную роль в изучении патогенеза СД и ангиопатий играют исследования, проводимые совместно с сотрудниками лаборатории, возглавляемой проф. К.П. Заком. Авторы показали характерные для больных с нововыявленным ИЗСД изменения архитектоники лимфоцитов. Благодаря применению сканирующей электронной микроскопии и моноклональных антител удалось получить уникальные результаты.

Несколько работ было посвящено патогенезу, клинике, диагностике и лечению диабетических ангиопатий (А.Ф. Литвиненко, С.Т. Зубкова, Н.А. Скробонская, П.М. Карабун, Г.В. Святелик, В.Г. Науменко, Н.И. Буглак, И.Г. Обросова и др). Сформулированы теоретические основы патогенеза, предложена клиническая классификация и описаны методы комплексной терапии диабетических ангиопатий [10]. Была установлена роль нарушений электролитного обмена, гиперпродукции катехоламинов, перекисного окисления липидов в патогенезе ангиопатий. Обоснование патогенетической роли гиперфункции полиолового пути обмена глюкозы позволило разработать, испытать и внедрить в практику новый ангиопротектор - ингибитор альдозоредуктазы изодибут. Препарат прошел успешные экспериментальные (И.М. Мельник) и клинические (Ю.В.Ткачук) испытания и получил высокую оценку в ряде клиник СНГ (И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, И.М. Кахновский, А.С. Аметов, Н.И. Вербова). В настоящее время изодибут поступил в аптеки. Дальнейшие исследования Е.К. Ефимовой позволили выявить новые стороны механизма действия изодибута. Наряду с гипогликемическим эффектом препарат снижает процессы гликозилирования белков при СД.

Из других разработок следует упомянуть некоторые новые диагностические тесты. Г.В.Святелик наблюдала инверсию реакции свободных жирных кислот, иммунореактивного инсулина, соматотропина в ответ на нагрузку глюкозой у лиц, предрасположенных к развитию СД. Эти

реакции предшествуют патологическому тесту толерантности к глюкозе. Л.А. Каминский отметил при электронномикроскопических исследованиях биоптатов икроножных мышц утолщение базальной мембраны капилляров у лиц с предиабетом до манифестации глюкозной интолерантности.

Патогенез и клинику диабетической нейропатии исследовали С.Н. Ткач и Б.Н. Маньковский. Авторы обосновали эффективность новых препаратов - серусодержащих соединений, сермиона - при лечении диабетической полинейропатии и энцефалопатии.

В разработке методов комплексной терапии диабетической ретинопатии принимала участие А.И. Данилова. Новый подход к дифференциации кетоацидотических состояний у больных СД и их лечению использовал А.В. Щербак [3].

Большое внимание уделяется разработке новых методов лечения СД и диабетических ангиопатий. В исследованиях, проведенных нами совместно с Л.Т. Ванюрихиной и А.В. Орловой, было отмечено положительный эффект комплекса иммунокорректоров и ингибиторов протеолиза при лечении ими нововыявленных больных ИЗСД. Благодаря им удалось снизить исходную дозу инсулина и у ряда больных в период клинической ремиссии заболевания. Нами также разработаны пищевые добавки к диете, содержащие такие растения, как топинамбур, стевиа, стэхис. Особенно тщательно было изучено влияние топинамбура. В эксперименте (И.М. Мельник, Л.Т. Ванюрихина, А.В. Орлова) и в клинике (Н.А. Скоробонская) было показано, что препарат оказывает гипогликемическое действие и нормализует иммунный статус больных СД. Кроме того, при длительном применении у больных СД, проживающих в зонах повышенного радиационного фона, топинамбур является также радиопротекторным средством, приводя к достоверному снижению у них уровней глюкозы, холестерина и к нормализации иммунологических показателей.

Начиная с 1975 г., под руководством В.П. Комиссаренко с участием И.С. Турчина и И.В. Комиссаренко в клинике разрабатывается и модифицируется новый метод лечения СД - трансплантация культуры островков Лангерганса. К настоящему времени этот метод применен для лечения более чем 1000 больных СД и показал высокую эффективность у лиц с лабильным течением СД при наличии функциональных стадий ангиопатий.

В клинике внедряются методы интенсивной инсулинотерапии и лечения вторичной сульфамидорезистентности. В целях ликвидации сульфамидорезистентности нами испытаны различные сульфаниламиды II генерации (манинил, глюренорм, диабетон, минидиаб), в том числе в комбинации с инсулином, а также исследованы результаты различного физического воздействия на инсулинопродуцирующую функцию поджелудочной железы. В частности, апробированы электрическое, ультразвуковое, электромагнитное и механическое (иглоукалывание) влияние на рефлексогенные зоны и точки акупунктуры. Влияние того или иного метода оценивали на основании достижения степени компенсации проявлений СД, изменения содержания в крови и динамики таких гормонов, как ИРИ, С-пептид, кортизол, а также гемодинамических и термографических показателей.

Высокий лечебный эффект получен от применения у больных СД микроволновой резонансной терапии. Как свидетельствует наш более чем десятилетний опыт лечения, удалось достичь компенсации у 80% больных СД, отмечены положительные сдвиги со стороны иммунного статуса, уровня гормонов, благодаря чему были уменьшены дозы сахароснижающих препаратов. Микроволновая резонансная терапия оказалась методом выбора для лечения ангиопатий и нейропатий нижних конечностей [12]. По данным С.Т.Зубковой, инсулинопродуцирующий эффект оказывают электростимуляция (аппарат "Бион") и ультразвуковое воздействие (аппарат "Барвінок") на биологически активные точки и рефлексогенные зоны поджелудочной железы. Отмечены более быстрое достижение состояния компенсации, уменьшение дозы сахароснижающих средств и положительные сдвиги гормональных показателей. Не менее выраженный лечебный эффект получен при применении лазерной акупунктуры в терапии липоидного некробиоза и трофических язв: исчезла боль, интенсифицировались регенеративные процессы, улучшился тканевой метаболизм, что способствовало заживлению язв и ликвидации некробиоза. Лазерное облучение крови назначается больным с диабетическими макро-микроангиопатиями II-III-й стадии.

Сорбционные методы - гемо- и энтеросорбция - используют для лечения хронической почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией (Ю.В. Ткачук). Под влиянием 2-3 сеансов гемосорбции или десятидневного курса энтеросорбции снижаются уровень азотистых шлаков в моче и содержание в крови атерогенных липидов. В основе применения энтеросорбции лежит принцип кишечного диализа, который способствует выведению из организма токсических шлаков [12].

Реинфузия ультрафиолетооблученной крови и плазмаферез применяют нами в целях коррекции иммунного статуса у больных с фурункулезом, низкой сопротивляемостью к инфекциям, с незаживающими трофическими язвами. Действие этих методов реализуется через систему клеточного и гуморального иммунитета и путем ускорения элиминации циркулирующих иммунных комплексов. Результаты применения всех перечисленных выше методов описаны в ряде руководств и монографий [9-16].

Совместно с А.И. Смекодубом и А.В. Новицкой нами разработан метод ксенотрансплантации криоконсервированной эмбриональной ткани печени. Введение гемопоэтических клеток печени оказывает иммунокорректирующее и гемостимулирующее действие. Мы с успехом использовали данный метод для лечения больных с диабетической нефропатией, осложненной хронической почечной недостаточностью и анемией.

Большое внимание коллектив клиники уделяет вопросам реабилитации больных СД. Начиная с 70-х годов, под нашим руководством организовано несколько всесоюзных и республиканских конференций по санаторно-курортному лечению больных СД. Материалы их опубликованы в печати. Наш опыт по санаторно-курортному лечению больных СД изложен в книге [14]. По нашей инициативе в ряде санаториев Украины открыты специализированные отделения по лечению больных СД, в том числе детей (Миргород, Трускавец и др.).

В настоящее время мы занимаемся разработкой компьютерных программ. В частности, наши сотрудники совместно с фармакологами и программистами (Д.А. Ефимов, А.В. Щербак, К.Б. Плаксин) создали

компьютерную программу совместимости лекарств, применяемых в комплексной терапии СД. В программу включено около 100 препаратов. Основной вопрос, который решается с помощью данной программы, - является тот или иной препарат синергистом или антагонистом инсулина или пероральных сахароснижающих средств. На основании программы врач сразу же получает информацию о назначенном препарате, в частности, о его совместимости с другими средствами, механизме действия и побочных эффектах.

Вопросы организации помощи больным СД также включены в наши разработки. Нами совместно с Н.А. Скробонской создана национальная программа по борьбе с СД, организованы дневной стационар, ортопедический кабинет по лечению диабетической стопы. Принимая участие в деятельности ВОЗ и в работе Европейского комитета по реализации Сент-Винцентской декларации, мы внесли свои предложения по созданию Единой Международной программы по изучению эпидемиологии СД и его хронических осложнений.

В последние годы особый акцент делается на обучение пациентов и самоконтроль за состоянием организма. Это обусловлено следующими обстоятельствами: расширение арсенала препаратов инсулина и пероральных средств; усложнением методов введения инсулина - ручки, дозаторы, биостатор; появление средств для самоконтроля (экспресс-анализаторы, индикаторные полоски). И хотя санитарное просвещение было всегда лейтмотивом в нашей работе, создание кабинетов по обучению и самоконтролю - мера оправданная. По нашей инициативе и при участии С.А. Романенко при клинике создан Республиканский центр по обучению и самоконтролю больных СД. После учредительной конференции начали открываться специальные кабинеты в областных центрах.

Следуя новым тенденциям в развитии медицины, а в перспективе - страховой медицины, мы выпустили справочное издание, в котором объединены практически все разделы медицины и которое станет настольным пособием врача [13].

Заключение

За тридцатилетний период коллективом диабетологической клиники разработаны и внедрены в практику новые диагностические тесты и приборы, создана клиническая классификация сахарного диабета и диабетических ангиопатий, предложены новые методы лечения. Изучено влияние факторов риска на частоту заболевания - таких, как ожирение, атеросклероз, генетическая предрасположенность, пожилой возраст, патология беременности и родов. Из диагностических тестов описаны инверсия реакций ряда гормонов и метаболитов в ответ на нагрузку глюкозой и использование экспресс-анализатора глюкозы и индикаторных полосок. Изучение инсулино-рецепторных взаимоотношений и внутриклеточного метаболизма на культуре тканей позволило вскрыть новые стороны патогенеза СД. Среди других патогенетических механизмов ангиопатий выяснена роль контринсулиновых гормонов, перекисного окисления липидов, а также иммунологических нарушений. Обоснование патогенетической роли гиперфункции полиолового пути обмена глюкозы позволило предложить новый ангиопротектор для лечения ангио-,

нейропатий - изодибут. Из новых методов лечения, разработанных в клинике, нужно упомянуть следующие: применение комплекса иммунокорректоров с ингибиторами протеолиза для лечения нововыявленного ИЗСД; добавление к диете топинамбура и других растений; трансплантация культуры бета-клеток и криоконсервированной эмбриональной ткани печени; использование сорбционных методов, микроволновой резонансной терапии, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови, плазмаферез для лечения различных стадий ангиопатий. Открыты новые центры и кабинеты по обучению самоконтролю больных СД, кабинеты лечения диабетической стопы, дневной стационар. Сотрудники принимают участие в создании национальной и международной программ по борьбе с СД согласно Сент-Винсентской декларации.

Литература

1. Ефимов А.С., Поволоцкая Г.М., Славнов В.Н. и др. Возрастной аспект течения диабета и диабетических ангиопатий //Тез. 9 Междунар. конгресса геронтологов. К., 1972, Т.3, с. 96, 258.
2. Ефимов А.С., Тихонова Е.П. (ред.). Справочник врача-эндокринолога. К.: Здоров'я, 1978. 272 с.
3. Ефимов А.С., Комиссаренко И.В., Скробонская Н.А. Неотложная эндокринология. М.: Медицина, 1982. 208 с.
4. Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. К.: Здоров'я, 1983. 224 с.
5. Ефимов А.С., Боднар П.Н., Зелинский Б.А. Эндокринология: учебник для ВУЗ'ов. К.: Виша школа, 1983. 328 с.
6. Ефимов А.С., Безверхая Т.П. Надпочечники при сахарном диабете //Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях. К.:Здоров'я, 1984, 180-212.
7. Ефимов А.С., Карабун П.М., Эпштейн Е.В. Ожирение и сахарный диабет. К.: Здоров'я, 1987. 144 с.
8. Ефимов А.С., Бездробный Ю.В. Структура и функция инсулиновых рецепторов. К.:Наукова думка, 1987. 172 с.
9. Ефимов А.С. (ред.). Амбулаторная помощь эндокринному больному. К.: Здоров'я, 1988. 256 с.
10. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. К.:Здоров'я, 1973. 154 с. 2-е изд., М.: Медицина, 1989. 215 с.
11. Ефимов А.С., Щербак А.В., Ткачук Ю.В. Сахарный диабет: проблемы наших дней. К.: Наукова думка, 1991. 152 с.
12. Ефимов А.С., Ситько С.П., Науменко В.Г. и др. Использование нетрадиционных методов в комплексном лечении диабетических ангиопатий: Метод.рекомендации. К., 1992. 19 с.
13. Ефимов А.С. (ред.). Энциклопедия семейного врача. К.: Здоров'я, 1995.
14. Ефимов А.С.,(ред.). Санаторно-курортное лечение эндокринных и обменных заболеваний. К.:Здоров'я, 1992. 230 с.
15. Ефимов А.С., Щербак А.В. Фитотерапия ожирения и сахарного диабета. К.: Наукова думка, 1993. 96 с.
16. Ефимов А.С., Сергиенко А.А. Диабетические макроангиопатии. К., 1994. 128 с.

ТРИДЦЯТИРІЧНИЙ ДОСВІД ВИВЧЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

А.С.Єфімов

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

Викладено основні результати досліджень, проведених колективом діабетологічної клініки. Вивчено вплив факторів ризику на частоту розвитку цукрового діабету. Запропоновано нові діагностичні тести, у тому числі портативний експрес-аналізатор глюкози та індикаторні смужки, а також нову класифікацію ангиопатій. З'ясовано також патогенетичні механізми, участь контрінсулінових гормонів, перекисного окиснення ліпідів, поліолового шляху обміну глюкози, роль імунологічних порушень у розвитку цукрового діабету і діабетичних ангиопатій. З нових методів лікування цукрового діабету й різних стадій діабетичних ангио-, нейропатій згадано застосування топінамбуру для дієтичного харчування, інгібіторів протеолізу, ізодибуту, трансплантацію культури бета-клітин, кріоконсервованої ембріональної тканини печінки, сорбційні методи, мікрохвильову резонансну терапію, УФ та лазерне опромінювання крові, плазмаферез.

30-YEAR EXPERIENCE OF DIABETES MELLITUS STUDY

A.S. Efimov

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

The main results of the investigations carried out by the Diabetological Clinic of the Institute of Endocrinology and Metabolism are presented. The influence of risk factors on the incidence of development of diabetes mellitus has been studied. New diagnostic tests are proposed, in particular, portable express-analyser of glucose and reagent strips as well as a new classification of angiopathies. The pathogenetic mechanisms, participation of contrinsular hormones, lipid peroxidation, polyol pathway of glucose metabolism, immunological disturbances in the development of diabetes mellitus and diabetic angioneuropathies have been also cleared up. Among the new methods of treatment of diabetes mellitus and different stages of diabetic angioneuropathies are: Jerusalem artichoke, proteolysis inhibitors, isodibut, transplantation of cultured beta-cells of cryoconserved embryonal hepatic tissue, sorption methods, microwave resonance therapy, ultraviolet irradiation and laser irradiation of blood, plasmapheresis.

СПАДКОВІ ФУНКЦІОНАЛЬНІ СТАНИ β-КЛІТИН ОСТРІВЦІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

*О.Я. Томашевська, Я.І. Томашевський, Н.Я. Ференсович,
О.І. Бумбар, О.П. Кіхтяк, Л.Б. Хрупович, О.М. Мриллоцька,
О.Д. Ковпак, Т.П. Хаба*

Львівський державний медичний інститут, 290010 Львів

Використано піруватуричний, піруватемічний та піруватдегідрогеназний тести з метою визначення спадкових функціональних станів β-клітин острівців підшлункової залози. Обстежено 292 практично здорових людей віком від 6 до 68 років, які імітують загальну популяцію. Згідно із даними піруватдегідрогеназного тесту спадкова схильність до цукрового діабету відсутня у 65,07% населення; до цукрового діабету I типу схильні 22,25% практично здорових людей, а до цукрового діабету II типу мають нахил 3,43% обстежених осіб. Розподіл людей за станом функціональної активності β-клітин характеризується такою частотою у загальній популяції: врівноважений - 57,88%, помірно збудливий - 7,19%, різко збудливий - 3,43%, інертний - 18,49%, гальмівний - 13,01%. Частота потенційного порушення толерантності до глюкози (піруватдегідрогеназна гіпотолерантність) у загальній популяції складає 7,20%, а синдрому піровиноградного діабету - 2,05%.

Ключові слова: піруватуричний, піруватемічний та піруватдегідрогеназний тести, α-кетокислоти, піруватдегідрогеназна гіпотолерантність, піровиноградний діабет, цукровий діабет.

Одним із провідних завдань ендокринології є опрацювання способів визначення спадкової схильності організму до цукрового діабету. Цей напрям теоретично обґрунтували А. Штейнберг та Р. Уільдер, виходячи із гіпотези, що патологічний ген передається автосомно-рецесивним способом і беручи до уваги частоту діагностованого діабету за 1% [1]. Обчислення показали, що ген діабету наявний у 20-25% населення, а загальна частота діабету (діагностованого, недіагностованого та потенційного) повинна становити 5% [1].

Якщо позначити рецесивний ген, який зумовлює сприйнятливість до діабету, літерою "д", а його нормальний алель літерою "Д", то в осіб із спадковою конституцією "дд" повинен бути явний або потенційний діабет. Особи із конституцією "Дд" вважаються носіями, а в осіб із конституцією "ДД" схильності до діабету немає. Згідно із цією схемою при одруженні осіб, хворих на діабет або із потенційним діабетом, в усіх нащадків буде явний або потенційний діабет. Інші можливі комбінації наведені у наступній схемі:

Носії x особа без схильності до діабету
 (Дд) x (ДД)
 2 носії
 2 без схильності до діабету

Носії x носії
 (Дд) x (Дд)
 1 хворий на діабет
 2 носії
 1 без схильності до діабету
 Носії x хворий на діабет
 (Дд) x (дд)
 2 хворих на діабет
 2 носії

Матеріали і методи

Нами опрацьовано програму профілактичних обстежень населення із використанням біохімічних маркерів спадкової схильності організму до цукрового діабету: піруватуричний, піруватемічний та піруватдегідрогеназний тести. Обстежено 13579 людей, включаючи осіб із факторами ризику, переселених із Чорнобильської зони та хворих, що мають ендокринні розлади. Поглиблений статистичний аналіз здійснено на матеріалі досліджень, проведених 292 практично здоровим особам віком від 6 до 68 років, які імітують загальну популяцію в умовах низькоінтенсивної радіоактивності Прикарпаття.

Критеріями відсутньої схильності організму до цукрового діабету були такі показники на 120-й хвилині тесту толерантності до глюкози (ТТГ): у капілярній крові рівень пірувату - 91-136 мкмоль/л, глюкози - 3,43-5,56 ммоль/л, піруватдегідрогеназна /ПДГ/ активність - 9,14 мккат/л-16,20 мккат/л; у 2-год порції сечі після стандартного вуглеводного сніданку сумарний вміст α -кетокислот (піруват, α -кетоглютарат, оксалоацетат) - 5-14 мг.

Серед методів визначення функціонального стану β -клітин острівців Лянгерганса провідне місце займає ПДГ-тест, оскільки відповідна ферментна система є об'єктом гормональної регуляції: інсулін активує піруватдегідрогеназу шляхом її дефосфорилування через посередництво фосфопротеїнфосфатази [2,3].

Піруватдегідрогеназна активність (ПДГ-активність) капілярної крові визначалася на 120-й хв ТТГ фериціанідним методом [4-8] у нашій модифікації [9]. Обстежено 292 практично здорові особи.

Результати та їх обговорення

У практично здорових людей віком від 6 до 68 років виявлено п'ятимодальний розподіл показників ПДГ-активності капілярної крові на 120-й хв ТТГ відповідно до врівноваженого (57,88%), помірно збудливого (7,19%), різко збудливого (3,43%), інертного (18,49%) та гальмівного (13,01%) функціональних станів β -клітин острівців підшлункової залози.

Перший, врівноважений функціональний стан β -клітин острівців Лянгерганса (нормоінсулінізм), діагностовано у 169 осіб (57,88%): межі коливань ПДГ-активності крові - 9,14 мккат/л -14,47 мккат/л, $M=12,11$ мккат/л, $m=0,06$ мккат/л, $3\sigma=2,28$ мккат/л, $P<0,01$.

Другий, помірно збудливий функціональний стан β -клітин (помірний гіперінсулінізм), виявлено у 21 особи (7,19%): межі коливань ПДГ-активності крові - 14,84 мккат/л-16,20 мккат/л, $M=15,52$ мккат/л, $m=0,076$ мккат/л, $3\sigma=0,677$ мккат/л, $P<0,05$. Обидва аналізовані функціональні стани β -клітин острівців підшлункової залози (урівноважений та помірно збудливий) є фізіологічними, вони відмічаються у 65,07% загальної популяції.

Третій, різко збудливий функціональний стан β -клітин острівців Лянгерганса (виражений гіперінсулінізм), спостерігався у 10 осіб (3,43%): межі коливань ПДГ-активності капілярної крові - 17,47 мккат/л-26,60 мккат/л, $M=20,31$ мккат/л, $m=0,99$ мккат/л, $2\sigma=5,97$ мккат/л, $P<0,05$.

Четвертий, інертний функціональний стан β -клітин (помірний гіпоінсулінізм), діагностовано у 54 практично здорових людей (18,49%): межі коливань ПДГ-активності крові - 5,90 мккат/л-8,72 мккат/л, $M = 7,37$ мккат/л, $m = 0,10$ мккат/л, $2\sigma = 1,47$ мккат/л, $P < 0,05$.

П'ятий, гальмівний стан β -клітин острівців підшлункової залози (виражений гіпоінсулінізм) мав місце у 38 осіб (13,01%): межі коливань ПДГ-активності крові - 2,03 мккат/л-5,32 мккат/л, $M = 4,23$ мккат/л, $m = 0,126$ мккат/л, $2\sigma = 1,54$ мккат/л, $P < 0,05$.

Таким чином, важливим елементом у діагностиці функціональної недостатності β -клітин острівців підшлункової залози є інформація про піруватдегідрогеназну депресію (нижче 9 мккат/л) на 120-й хв ТТГ. Її частота у загальній популяції - 31,50%. На противагу цьому, виражений гіперінсулінізм асоціюється із піруватдегідрогеназною гіпертолерантністю, коли ПДГ-активність капілярної крові на 120-й хв ТТГ перевищує 16,20 мккат/л і вказує на спадкову схильність організму до цукрового діабету II типу; її частота у загальній популяції - 3,43%.

З метою уточнення діагнозу гіпоінсулінізму слід додатково синхронно визначити сумарний вміст α -кетокислот (піруват, α -кетоглютарат, оксалоацетат) у 2-год порції сечі, отриманій після стандартного сніданку. Критеріями П Д Г - г і п о т о л е р а н т н о с т і слід вважати наявність низької ПДГ-активності капілярної крові (менше 9 мккат/л), що асоціюється із надмірною екскрецією з сечею α -кетокислот (більше 14 мг за 2 год).

Виконані дослідження (табл.1) показали, що у 27 осіб із 292 обстежених (9,25%) наявна ПДГ-гіпотолерантність, що вірогідно вказує на функціональну недостатність β -клітин острівців Лянгерганса. У цій групі людей у 6 осіб (2,05% загальної популяції) рівень пірувату капілярної крові на 120-й хв ТТГ був підвищеним (> 136 мкмоль/л), що дало підставу сформулювати поняття про с и н д р о м п і р о в и н о г р а д н о г о д і а б е т у. Його критеріями є три показники: піруватдегідрогеназна депресія (< 9 мккат/л), гіперпіруватемія (> 136 мкмоль/л) та гіпер- α -кетонурія (> 14 мг).

В цілому, розподіл людей за станом функціональної активності β -клітин острівців Лянгерганса є таким:

Стан інсулярного апарату	Частота у загальній популяції
1. Урівноважений	57,88%
2. Помірно збудливий	7,19%
3. Різко збудливий	3,43%
4. Інертний	18,49%
5. Гальмівний	13,01%
	В с ь о г о : 100, 00%

Для обчислення частоти спадкової схильності населення до цукрового діабету слід від показника розповсюдження стану гіпоінсулінізму (31,50%) відняти величину частоти ПДГ-гіпотолерантності (9,25%), що дорівнює 22,25%.

Показники піруватдегідрогеназної гіпотолерантності у практично здорових людей (n=27)

№ п/п	Показники на 120-й хв ТТГ		
	У капілярній крові		Сумарний вміст α -кетокислот у 2-год порції сечі, мг
	піруват, мкмоль/л	ПДГ-активність, мккат/л	
1.	91	4,65	20,0
2.	91	7,80	20,0
3.	114	8,14	14,4
4.	114	8,14	19,2
5.	114	8,14	20,0
6.	114	8,14	20,4
7.	115	3,40	27,0
8.	115	4,64	16,0
9.	115	6,25	21,6
10.	115	4,04	29,0
11.	115	8,14	20,0
12.	115	4,65	24,0
13.	115	7,80	17,0
14.	136	3,61	15,0
15.	136	4,65	20,0
16.	136	6,02	20,0
17.	136	6,30	15,2
18.	136	6,30	16,0
19.	136	8,14	16,8
20.	136	8,14	20,0
21.	136	8,32	22,0
22.	156	6,13	22,0
23.	159	3,40	14,4
24.	159	6,25	20,0
25.	182	3,40	16,0
26.	182	6,25	20,0
27.	182	6,25	22,0

Стає очевидним, що у загальній популяції схильність до цукрового діабету відсутня у 65,07% людей, частота схильності до цукрового діабету I типу становить 22,25%, а нахил до цукрового діабету II типу дорівнює 3,43%. Поряд з цим, встановлено частоту потенційного порушення толерантності до глюкози (піруватдегідрогеназна гіпотолерантність), яка у загальній популяції становить 7,20%, та діабетичний стан вуглеводного обміну (піровиноградний діабет), частота якого становить 2,05%.

Виконані дослідження дають підставу пропонувати критерії станів гормональної регуляції вуглеводного обміну (табл.2).

Висновки

1. Спадкова схильність до цукрового діабету згідно із даними піруватдегідрогеназного тесту відсутня у 65,07% населення.

2. Функціональна недостатність інсулярного апарату спостерігається у 31,50% практично здорових людей.

Критерії діагностики станів гормональної регуляції вуглеводного обміну

№ п/п	Стан вуглеводного обміну	Критерії діагностики			
		В крові на 120 хв ТТГ			2-год α-кетонурія, мг
		ПДГ- активність, мккат/л	Рівень пірувату, мкмоль/л	Рівень глюкози, ммоль/л	
1.	Схильність до цукрового діабету відсутня	9,14-16,20	≤136	<5,6	≤ 14
2.	Схильність до цукрового діабету II типу (гіперінсулінізм)	>16,20	≤ 136	<5,6	≤ 14
3.	Схильність до цукрового діабету I типу (гіпоінсулізм)	<9	≤ 136	<5,6	≤ 14
4.	Потенційне порушення толерантності до глюкози (піруватдегідрогеназна гіпотолерантність)	<9	≤ 136	<5,6	>14
5.	Піровиноградний діабет	<9	>136	<7,8	>14
6.	Фактичне порушення толерантності до глюкози	<9	>136	7,8-11,1	>14
7.	Цукровий діабет	<9	>136	≥11,1	>14

3. Спадкова схильність населення до цукрового діабету I типу становить 22,25%, до цукрового діабету II типу - 3,43%.

4. Розподіл людей за станом функціональної активності β-клітин острівців підшлункової залози характеризується такою частотою у загальній популяції: врівноважений - 57,88%, помірно збудливий - 7,19%, різко збудливий - 3,43%, інертний - 18,49% і гальмівний - 13,01%.

5. Частота потенційного порушення толерантності до глюкози (піруватдегідрогеназна гіпотолерантність) у загальній популяції складає 7,20%.

6. Синдром піровиноградного діабету виявлено у 2,05% практично здорових людей.

Література

1. Диабет: Пер. с англ./Под.ред. Р.Уильямса. М.: Медицина, 1964, с.294.
2. Крю Ж. Биохимия. Медицинские и биохимические аспекты: Пер. с франц. М.: Медицина, 1979, с.305.
3. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки: Пер. с англ. М.: Мир, 1976, 569-570.
4. Томашевський Я.І., Томашевська О.Я. Основи профілактичної діабетології. Львів: НТШ, 1992. 128 с.
5. Томашевський Я.І., Томашевська О.Я., Бумбар О.І. та ін. Функціональний стан бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози в умовах низькоінтенсивної радіоактивності м. Львова // Проблеми патології в експерименті і клініці: Науч. тр./Под.ред. проф. Т.В. Митиной. Т.14. Львов, 1993, 14-17.
6. Томашевський Я.І., Томашевська О.Я., Руппрехт Е., Пічкарь Й.І. Цикл Корі в ендокринології. Тестові завдання. Львів: НТШ, 1994. 96 с.
7. Гела А.А., Одрехівський М.В., Томашевська О.Я. та ін. Цукровий діабет: комп'ютерна діагностика та прогнозування. Трускавець, 1995. 68 с.
8. Островський Ю.М. Тиамин // Экспериментальная витаминология: справочное руководство/Под ред. Ю.М.Островского. Минск: Наука и техника, 1979, 176-223.
9. Томашевський Я.І., Томашевська О.Я., Красна Н.С. та ін. Фізіологічна оцінка рівнів гормональної регуляції вуглеводного обміну в загальній популяції // Експериментальна та

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ β -КЛЕТОК ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

А.Я.Томашевская, Я.И.Томашевский, Н.Я.Ференсович, О.И.Бумбар, О.П.Кихтяк, Л.Б.Хрупович, О.М.Мриглоцкая, О.Д.Ковпак, Т.П.Хаба

Львовский государственный медицинский институт, 290010 Львов

Использованы пируватурический, пируватемический и пируватдегидрогеназный тесты с целью определения наследственных функциональных состояний β -клеток островков поджелудочной железы. Обследовано 292 практически здоровых людей в возрасте от 6 до 68 лет, которые имитируют общую популяцию. В соответствии с данными пируватдегидрогеназного теста склонность к сахарному диабету отсутствует у 65,07% населения; к сахарному диабету I типа предрасположены 22,25% практически здоровых людей, тогда как склонность к сахарному диабету II типа составляет 3,43%. Распределение людей по состоянию функциональной активности β -клеток поджелудочной железы характеризуется следующей частотой в общей популяции: уравновешенное - 57,88%, умеренно возбудимое - 7,19%, резко возбудимое - 3,43%, инертное - 18,49%, тормозное - 13,01%. Частота потенциального нарушения толерантности к глюкозе (пируватдегидрогеназная гипотолерантность) в общей популяции составляет 7,20%, а синдрома пирувиноградного диабета - 2,05%.

THE HEREDITARY FUNCTIONAL STATES OF PANCREATIC ISLET BETA-CELLS IN COMMON POPULATION

O.J.Tomashevskaja, J.I.Tomashevsky, N.J.Ferensovich, O.I.Bumbar, O.P.Kihtiak, L.B.Hrupovich, O.M.Mrihlocka, O.D.Kovpak, T.P.Haba.

Lviv State Medical Institute, 290010 Lviv, Ukraine

To define hereditary functional states of pancreatic islet beta-cells we used pyruvaturic, pyruvatemic and pyruvate dehydrogenase test. We examined 292 practically healthy persons (6-68 years old) who imitated the common population. According to data of pyruvate dehydrogenase test the hereditary susceptibility to diabetes mellitus is absent in 65,07% people, 22,25% practically healthy persons are susceptible to insulin-dependent diabetes mellitus and 3,43% examined persons are susceptible to non-insulin-dependent diabetes mellitus. We discovered that in common population frequency of states of beta-cells functional activity is the following: balanced state - 57,88%, moderately aroused state - 7,19%, considerably aroused state - 3,43%, inert state - 18,49%, inhibited state - 13,01%. In common population frequency of potential impaired glucose tolerance (pyruvate dehydrogenase hypotolerance) is 7,20% and that of pyruvic diabetes - 2,05%.

ДІАГНОСТИКА ДЕЯКИХ ФОРМ ЕНДОКРИННИХ АРТЕРІАЛЬНИХ ГІПЕРТЕНЗІЙ

В.А. Олійник, Г.М. Терехова, О.В. Епштейн, С.Т. Зубкова

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

Під наглядом знаходилось 72 хворих на різні форми ендокринних артеріальних гіпертензій: 20 хворих - на первинний гіперальдостеронізм, зумовлений солітарною альдостеромою; 22 хворих на феохромоцитому; 30 хворих на нейро-ендокринно-обмінну форму гіпоталамічного синдрому. Детально проаналізовано клініко-лабораторні показники. Розроблена схема поетапного обстеження хворих для встановлення генезу ендокринних артеріальних гіпертензій. Найбільш інформативним для диференціації різних форм гіперальдостеронізму є комплекс навантажувальних медикаментозних тестів з каптоприлом, фуросемідом, верошпіроном, клонідином. Своєчасна діагностика форм ендокринних артеріальних гіпертензій дозволяє проводити відповідне лікування.

Ключові слова: артеріальні гіпертензії ендокринного генезу, первинний гіперальдостеронізм, феохромоцитома, нейро-ендокринно-обмінна форма гіпоталамічного синдрому, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, глюкокортикоїди, електроліти, гемодинаміка.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найбільш поширених серцево-судинних захворювань, на долю якого припадає 1/4-1/2 усіх випадків смерті від кардіальної патології. Питома вага кардіальних ускладнень у хворих на АГ становить 70%, порушень мозкового кровообігу - 20% [1-4].

Великий ризик судинних ускладнень при симптоматичних АГ, що відзначаються важким лабільним перебігом. На долю цих форм припадає від 12 до 20% усіх випадків АГ, серед них значне угруповання складають гіпертензії ендокринного генезу [57]. Найбільш притаманна АГ патології надниркових залоз та гіпоталамічної зони головного мозку.

Однак, до останнього часу, АГ при гормонально-активних пухлинах надниркових залоз та нейро-ендокринно-обмінній формі гіпоталамічного синдрому (НЕО ГС) діагностуються занадто пізно. Відсутні чіткі диференціально-діагностичні критерії, що дозволяють впевнено виділяти окремі види ендокринних АГ із загального числа цієї патології [8-11]. Від своєчасного розпізнавання АГ ендокринного генезу залежить планування стратегії і тактики лікування.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилось 72 хворих на АГ ендокринного генезу. На підставі клінічних даних, наслідків функціональних тестів та порівняння їх з інструментальними дослідженнями хворі були розподілені на три групи: перша група - 20 хворих на первинний гіперальдостеронізм (ПГА), зумовлений солітарною альдостеромою однієї з надниркових залоз; друга група - 22 хворих на феохромоцитому; третя група - 30 хворих на НЕО ГС.

Усім хворим проводилося клінічно-лабораторне обстеження. Біохімічні показники вивчалися загальноприйнятими методами: дослідження концентрації альдостерону (КАП), кортизолу (ККП), кортикотропіну, вазопресину, передсерцевого натрійуретичного пептиду (ПНП) у плазмі крові і активність реніну плазми (АРП) у базальних умовах, під час

гіпертензивних кризів і навантажувальних тестів - радіоімунологічними методами. Екскреція за добу сумарних 17-оксикортикостероїдів (17-ОКС) у сечі вивчалася методом Сільбера - Портера у модифікації М.А.Крехової, 17-кетостероїдів (17-КС) - модифікованим методом Н.В.Самосудової і Ж.Ж.Басс, катехоламінів - флуориметричним методом.

З метою топічної діагностики пухлин надниркових залоз використовувалось ультразвукове обстеження (УЗО), комп'ютерна томографія, ангиографія.

Показники центральної гемодинаміки вивчалися за допомогою тетраполярної реографії.

Контрольну групу склали 25 практично здорових людей.

Дослідження проводилися після отримання згоди обстежених. Статистична обробка результатів проводилася методом варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед хворих на ПГА переважали жінки середнього віку. Співвідношення чоловіків та жінок у групі хворих на ПГА було 1:9, при феохромоцитомі цей показник складав 1:1,7, при НЕО ГС - 1:1,5.

Гормонально-активні пухлини надниркових залоз та НЕО ГС частіше траплялися у осіб молодого та середнього віку (більшість обстежених була у віці 17-40 років). Таким чином, досліджувані форми ендокринних АГ, які відзначалися важким лабільним перебігом з високою частотою серцево-судинних ускладнень, виникають переважно у осіб працездатного віку. Правильний діагноз протягом першого року захворювання було встановлено лише у 17 осіб, у 55 тривалість хвороби до встановлення діагнозу складала від 1 до 10 років. При цьому, у молодих перебіг захворювання був більш бурхливим і маніфестація основних клінічних проявів наступала відносно рано. У пацієнтів середнього та похилого віку в анамнезі захворювання відмічається довша його тривалість.

Головним клінічним проявом захворювання у обстежених був синдром АГ. У всіх групах виділялися пацієнти з кризовим, змішаним та сталим характером перебігу АГ.

У 2 з 20 хворих на ПГА АГ мала кризовий характер, причому, у міжкризовому періоді АТ коливався на рівнях 135-140/ 85-90 мм рт.ст. (18,0-18,66/11,33-12,0 кПа). У 11 хворих спостерігалася стабільна АГ, і у 7 гіпертензія була змішаного характеру.

У 20 хворих на феохромоцитому відмічено чіткий кризовий характер перебігу АГ. У 2-х перебіг синдрому АГ носив змішаний характер з максимальними цифрами під час кризів систолічного АТ-240-200 мм рт.ст. (31,99-26,6 кПа), діастолічного - 160-170 мм рт.ст (21,33 - 22,66 кПа).

АГ при НЕО ГС, в основному, характеризувалася кризовим (у 12 хворих) та змішаним (у 14 хворих) типами перебігу. У 4-х осіб цієї групи відмічена стабільна АГ.

У більшості хворих, що страждали від гормонально-активних пухлин надниркових залоз (у 18 ПГА та у 20 феохромоцитомі) спостерігалася зниження маси тіла. Загальноастенічні симптоми виявлено практично у всіх обстежених. М'язову слабкість відмічали 14 хворих на ПГА. Даний симптом відзначається деякими авторами як патогномонічний для цієї хвороби [12,13]. Однак м'язова слабкість різного ступеня вираженості спостерігалася нами також у хворих НЕО ГС, а біль у м'язах кінцівок та парестезії - у хворих усіх груп. Це може бути зумовлено наявністю електролітних зрушень.

ПГА, феохромоцитомі та НЕО ГС в типових випадках мають свої клінічні відмінності.

Перебіг синдрому ПГА характеризується клінічною картиною, зумовленою АГ (головний біль, запаморочення), нейром'язовими (м'язова слабкість, парестезії, корчі, судоми) і нирковими симптомами (поліурія, полідипсія, ніктурія, гіпоізостенурія, помірна альбумінурія, лужна реакція сечі, гіпокаліємія, гіпернатріємія).

При пароксизмальній формі феохромоцитомі основним клінічним симптомом є гіпертензивний криз (починається раптово, відмічається різкий головний біль, біль у ділянці серця, тахікардія, пітливість, нудота, блідість шкіри, розширення зіниць, швидко, за декілька секунд, підвищення АТ, страх смерті).

При НЕО ГС найбільш характерні клінічні симптоми - швидко прогресуюче збільшення ваги тіла, наявність стрий, порушення статевої функції.

Диференційна діагностика при нетипових клінічних проявах, а також на початкових етапах цих захворювань становить значні труднощі. Крім того, у деяких хворих НЕО ГС та ПГА можуть спостерігатися гіпертензивні кризи, симптоматика яких нагадує таку ж, як і при феохромоцитомі, а "типова" для ПГА м'язова слабкість відмічається при НЕО ГС, або феохромоцитомі, тому на першому етапі діагностики АГ ендокринного генезу клінічні прояви можуть бути лише критеріями відбору хворих з метою подальшого поглибленого обстеження.

Проведені гормональні дослідження показали збільшення КАП (у хворих ПГА до $461,6 \pm 49,96$ пг/мл ($p < 0,001$), на феохромоцитому - до $232,3 \pm 10,92$ пг/мл ($p < 0,001$), НЕО ГС - до $243,38 \pm 13,38$ пг/мл ($p < 0,001$)) порівняно з контрольною групою ($102,52 \pm 14,09$ пг/мл), а також ККП (у хворих ПГА до $348,24 \pm 16,72$ нмоль/л ($p < 0,001$), на феохромоцитому - до $301,54 \pm 31,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), НЕО ГС - до $335,7 \pm 17,10$ нмоль/л ($p < 0,01$)), відповідний показник у контрольній групі складав $246,5 \pm 23,6$ нмоль/л. Зміни АРП мали різнонаправлений характер: $0,26 \pm 0,03$ нг/мл/год ($p < 0,001$) при ПГА, $1,76 \pm 0,07$ нг/мл/год ($p < 0,001$) при феохромоцитомі, $0,95 \pm 0,12$ нг/мл/год ($P > 0,1$) при НЕО ГС та $0,72 \pm 0,03$ нг/мл/год у контрольній групі.

Таким чином, певна подібність клінічного перебігу синдрому АГ на початкових етапах захворювання, а також однакові зміни концентрації альдостерону і кортизолу плазми крові не дозволяють вважати ці показники абсолютно надійними діагностичними критеріями при даних формах АГ ендокринного генезу. Лише на підставі збільшеної КАП, поєднаної зі зниженою АРП, з великою долею вірогідності можна запідозрити у хворих наявність ПГА, але диференційна діагностика і у цих випадках повинна бути продовжена, тому що такі ж співвідношення можуть траплятися і при гіпертонічній хворобі.

Найбільший рівень екскреції з сечею 17-ОКС і 17-КС зафіксовано у групі хворих НЕО ГС, що поєднувався з підвищенням ККП крові і клінічними проявами гіперкортицизму у цих хворих. У групах хворих ПГА і з феохромоцитомою при підвищеному середньому рівні екскреції 17-ОКС і 17-КС спостерігався широкий діапазон індивідуальних коливань цих показників. Останнє було зумовлене змішаним типом структури пухлин надниркових залоз, що встановлено під час їх гістологічного дослідження після операції. Найбільший рівень екскреції катехоламінів з сечею

спостерігався при феохромоцитомі, що характерне для патогенезу цього захворювання.

Таким чином, встановити справжню причину АГ за результатами гормональних досліджень у базальних умовах не завжди можливо. Найбільш доцільно використовувати ці показники для відбору хворих з метою проведення диференційної діагностики за допомогою функціональних проб.

При дослідженні електролітного балансу у хворих ПГА і НЕО ГС було виявлено зниження вмісту калію у плазмі ($3,63 \pm 0,15$ ($P < 0,001$) і $4,05 \pm 0,10$ ммоль/л ($P < 0,001$) відповідно) та еритроцитах ($62,3 \pm 0,18$ ($P < 0,001$) і $61,7 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,001$) відповідно). У здорових вміст калію у плазмі дорівнював $4,68 \pm 0,21$, а у еритроцитах - $90,35 \pm 2,32$ ммоль/л. Достовірних змін концентрації калію у плазмі та еритроцитах у хворих на феохромоцитому не виявлено.

Таким чином, для ПГА характерна значна гіпокаліємія. Однак у 2 обстежених нами хворих ПГА спостерігався нормальний рівень калію у плазмі. Нормокаліємічний варіант ПГА може бути при незначній тривалості захворювання у 7,6% хворих [16]. Отже, наявність нормальних показників вмісту калію у плазмі не виключає можливості альдостероми надниркової залози. Вміст натрію у плазмі перевищував показники контрольної групи ($126,52 \pm 1,74$ ммоль/л) і складав у хворих ПГА $134,9 \pm 1,1$ ($P < 0,001$), у хворих з феохромоцитомою - $132,7 \pm 0,2$ ($P < 0,001$), при НЕО ГС - $140,14 \pm 0,6$ ммоль/л ($P < 0,001$). Збільшення вмісту натрію в еритроцитах порівняно з контрольною групою ($16,3 \pm 0,9$ ммоль/л) відмічено у хворих ПГА ($24,6 \pm 0,14$ ммоль/л ($P < 0,001$), з феохромоцитомою ($21,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($P < 0,001$)) і НЕО ГС ($23,98 \pm 0,13$ ммоль/л ($P < 0,001$)).

Поряд з цим, у хворих усіх груп відмічалось зниження мембранних градієнтів натрію і калію, що свідчить про підвищену проникливість клітинних мембран.

Збільшення вмісту натрію у плазмі та еритроцитах у хворих поєднується з гормональними порушеннями - активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, змінами вмісту вазопресину, що сприяють формуванню загальної затримки натрію в організмі та змінам в судинній стінці (набряк ендотелію та звуження судин).

При вивченні натрій-ренінового індексу відмічено підвищення цього показника у хворих ПГА і НЕО ГС (до $675,75 \pm 64,1$ ($P < 0,001$) і $366,03 \pm 37,7$, ($P < 0,002$) відповідно) та його зниження у пацієнтів з феохромоцитомою (до $56,23 \pm 7,70$ ($P < 0,05$), у порівнянні з показниками контрольної групи ($83,6 \pm 12,0$)).

При дослідженні показників центральної гемодинаміки в обстежених групах визначалось вірогідне зниження ударного об'єму серця, хвилинного об'єму серця, серцевого індексу. Середній артеріальний тиск у всіх обстежених збільшений. У всіх хворих було підвищення загального периферичного опору судин, що помірно корелювало з КАП ($r = +0,32$).

Результати досліджень свідчать про те, що зміни електролітних та гемодинамічних показників у хворих АГ різних груп однотипні і не дозволяють визначити генез гіпертензії.

Для розмежування різних форм АГ ендокринного генезу доцільне проведення діагностичних навантажувальних тестів. Проба з внутрішньовенним введенням фуросеміду використана при обстеженні 18 хворих ПГА, 13 хворих НЕО ГС та 7 здорових. Дослідження проводилося вранці після нічного сну, а також через 30 і 60 хв після внутрішньовенного введення 40 мг фуросеміду (табл. 1). З'ясовано, що у хворих ПГА не відбувається вірогідного збільшення початково низької АРП і росту КАП, як це відзначалося в контрольній групі. У хворих НЕО ГС відмічено зростання показників АРП, КАП, вазопресину крові порівняно з початковими показниками через 30 та 60 хв після введення препарату. Суттєвих змін рівня АТ та калію плазми під час проби не відзначено. Рівні ПНП вірогідно під час проби не змінювались. Одержані дані свідчать, що ця проба за реакцією АРП на введення фуросеміду дозволяє виділити групу хворих ПГА.

Таблиця 1

Динаміка гормональних показників при проведенні проби з фуросемідом у хворих ПГА і НЕО ГС. Результати досліджень, М±m

Показники	Хворі ПГА (n=18)			Хворі НЕО ГС (n=13)			Контрольна група (n=7)		
	До проби	Через 30'	Через 60'	До проби	Через 30'	Через 60'	До проби	Через 30'	Через 60'
КАП, пг/мл	482,0 ± 62,67	471,50 ± 54,97	502,0 ± 64,11	271,52 ± 21,98	322,37 ± 25,42	331,6 ± 21,92	103,16 ± 4,81	246,93 ± 14,84	498,4 ± 35,60
p	<0,001	>0,05	>0,05	<0,002	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
p'		<0,002	>0,1	<0,001	<0,002	<0,002			
p''									
АРП, нг/мл/год	0,30 ± 0,07	0,29 ± 0,05	0,31 ± 0,06	0,65 ± 0,11	1,42 ± 0,12	1,74 ± 0,12	0,66 ± 0,08	1,84 ± 0,20	1,55 ± 0,22
p	<0,001	>0,1	>0,1	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
p'		<0,001	<0,001	<0,002	<0,05	<0,05			
p''					<0,001	<0,001			
Вазопресин, пг/л	3,06 ± 0,26	3,08 ± 0,14	3,06 ± 0,17	6,24 ± 0,27	7,10 ± 0,28	7,54 ± 0,16	4,97 ± 0,28	10,46 ± 0,81	6,52 ± 0,55
p	<0,05	>0,1	>0,1	<0,002	<0,002	<0,001	<0,001	<0,001	
p'		<0,001	<0,002	<0,001	<0,001	<0,001			
p''									
ПНП, фмоль/мл, n=6	19,5 ± 1,26	18,44 ± 0,85	17,52 ± 1,24	6,16 ± 0,16	6,88 ± 0,87	6,95 ± 0,61	4,89 ± 0,28	2,08 ± 0,25	4,05 ± 0,13
p	<0,001	>0,1	>0,05	<0,002	>0,1	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
p'		<0,001	<0,001	<0,001	<0,002	<0,001			
p''					<0,001	<0,001			

p - вірогідність відмінності показників від початкового рівня, p' - від контрольної групи, p'' - у групах ПГА і НЕО ГС.

Проба з навантаженням верошпіроном проведена у 18 хворих ПГА, 12 хворих НЕО ГС та 6 здорових. Дослідження проводилось до та після 4-х діб прийому 100 мг верошпірону. У хворих ПГА відмічено зниження КАП, збільшення рівня калію в крові (P<0,001). У хворих НЕО ГС і здорових зниження КАП було менш виразне, як і збільшення рівня калію в крові (табл.2).

Динаміка КАП і концентрації калію у плазмі при проведенні тесту з верошпіроном у хворих НЕО ГС і ПГА

Групи обстежених	Результати дослідження, М±m			
	КАП, пг/мл		Калій плазми, ммоль/л	
	До проби	На 4-й день прийому	До проби	На 4-й день прийому
ПГА (n=18)	501,67±62,95	269,58±28,81	3,42±0,13	4,12±0,09
p		<0,001		<0,001
p'	<0,001	<0,001	<0,001	<0,005
НЕО ГС (n=12)	201,59±32,36	164,75±21,08	4,01±0,19	4,50±0,15
p		<0,05		<0,05
p'	<0,001	<0,002	<0,001	<0,002
p''	<0,001	<0,002	<0,05	<0,05
Контрольна група (n=6)	94,27±4,60	68,28±2,57	4,45±0,12	4,91±0,04
p		>0,05 <0,1		<0,05

p - вірогідність відмінності показників з початковим рівнем, p' - з контрольною групою, p'' - у групах ПГА і НЕО ГС.

Медикаментозна проба з навантаженням препаратом групи блокаторів кальцію ніфедипіном у 12 хворих ПГА, 18 хворих НЕО ГС та 8 здорових виявила, що після одноразового прийому ніфедипіну відмічається зниження КАП у хворих ПГА і здорових. Вміст калію у плазмі крові та АРП не змінювались. У хворих НЕО ГС змін КАП, АРП і вмісту калію у плазмі крові не було. Після прийому ніфедипіну АТ знижувався в середньому на 30 мм рт. ст. /4 кПа/ у хворих усіх груп.

Проба з каптоприлом проведена у 18 хворих ПГА, 18 хворих НЕО ГС та 6 здорових. Дослідження КАП здійснювалось у базальних умовах, а також через 60 і 120 хвилин після прийому 25 мг каптоприлу. Виявлено, що при ПГА, на відміну від НЕО ГС і здорових, КАП не знижується.

Наш досвід дозволяє стверджувати, що ні одна з проведених функціональних проб для визначення відповідної форми гіперальдостеронізму не повинна використовуватись окремо. При застосуванні кожної проби спостерігалися винятки із загального напрямку відповідної реакції КАП і АРП. Тому доцільно порівнювати наслідки декількох функціональних проб. Найбільш інформативним для виявлення хворих ПГА є комплекс тестів з каптоприлом, із введенням фуросеміду та прийомом верошпірону.

Пробу пригнічення надмірної секреції катехоламінів клонідином (клофеліном) проведено у 16 хворих на пароксизмальну форму феохромоцитомі і у 16 хворих на АГ, не зумовлену пухлиною надниркових залоз. Хворі приймали клонідин у дозі 0,0003 г тричі на добу. Сеча збиралася до та після прийому клонідину. При феохромоцитомі, на відміну від інших форм АГ, не відбувається зниження екскреції адреналіну та норадреналіну з сечею. Цей тест дозволяє диференціювати АГ при феохромоцитомі і гіпертензії іншого генезу.

Із 42 хворих з підозрою на наявність пухлин надниркових залоз УЗО дозволило правильно локалізувати новоутворення і визначити його розміри та вплив на близькорозташовані тканини і органи у 21 хворого. А

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

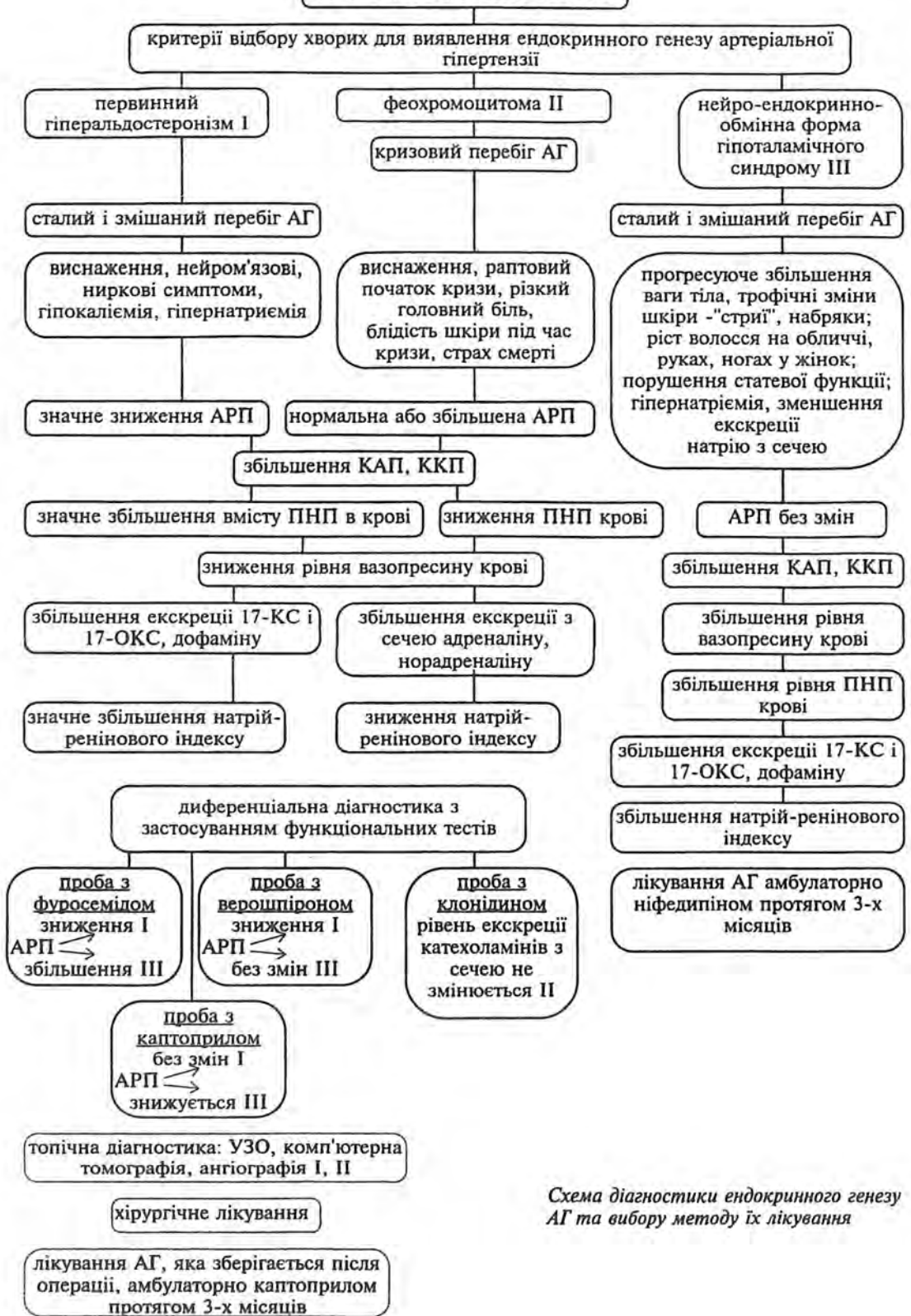


Схема діагностики ендокринного генезу АГ та вибору методу їх лікування

у 17 - з достатньо високою вірогідністю припустити наявність пухлини однієї з надниркових залоз. При подальшому обстеженні за допомогою комп'ютерної томографії у 9 з цих 17 хворих діагностували альдостерому і у 8 - феохромоцитому.

Ангіографію було проведено 4 хворим, де УЗО та комп'ютерна томографія надниркових залоз не виявили пухлину. За допомогою цього методу визначена локалізація феохромоцитоми у 1 і альдостером у 3 хворих. При цьому паралельно з дослідженням архітекτονіки судинної мережі надниркових залоз вибірно брали проби крові, що відпливає від надниркових залоз і нирок, для дослідження КАП та АРП. Відмічена різниця показників стала вирішальним моментом у визначенні локалізації пухлин.

На підставі аналізу одержаних даних була розроблена схема діагностики АГ ендокринного генезу та вибору методу їх лікування. Вона включає критерії відбору хворих для виявлення ендокринного генезу артеріальної гіпертензії з урахуванням клінічних ознак захворювання (характер перебігу АГ, наявність ожиріння чи виснаження, нейроімязових та ниркових симптомів, трофічних змін шкіри), вихідні біохімічні та гормональні дані (гіпокаліємія, гіпернатріємія, зниження АРП, збільшення КАП, ККП, показники екскреції катехоламінів, 17-КС, 17-ОКС з сечею за добу), диференціальну діагностику із застосуванням функціональних проб, визначення локалізації пухлини надниркових залоз і, відповідно, вибір методу лікування (схема).

Проведені дослідження свідчать, що тільки ретельний аналіз клінічної картини захворювання з оцінкою результатів визначення гормональних показників у базальних умовах і при проведенні навантажувальних проб, та порівняння з даними топічної діагностики дозволяє виявити хворих з гормонально-активними пухлинами наднирників.

ВИСНОВКИ

1. Клінічні прояви і гормональні показники у базальних умовах можуть служити тільки критеріями відбору хворих, що потребують спеціального обстеження для розпізнавання АГ ендокринного генезу.

2. Для розмежування різних форм АГ ендокринного генезу доцільне проведення діагностичних навантажувальних тестів з каптоприлом, фуросемідом, верошпіроном, клонідином. З цією метою необхідно також використовувати співвідношення натрій сечі/АРП.

3. Запропонована схема обстеження хворих дозволяє чітко встановити діагноз артеріальної гіпертензії ендокринного генезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1978. 271 с.
2. Артериальная гипертония. Доклад комитета экспертов ВОЗ. ВОЗ, Женева, 1980. 30 с.
3. Алмазов В.А., Цырлин В.А., Маслова Н.П. и др. Регуляция артериального давления в норме и патологии. Л.: Наука, 1983. 160 с.
4. Видимски И., Вишек В., Андел М. и др. Превентивная кардиология. К.: Здоров'я, 1986. 392 с.
5. Герасименко П.П., Глезер Г.А. Некоторые аспекты гипертонии эндокринно-надпочечникового генеза // Кардиология. 1980, N 12, 42-49.

6. Кураева А.С., Балаболкин М.И. Функциональное состояние гипофиза у больных с ожирением. // Тез.докл.респ.конф. эндокр.Лит.ССР. Вильнюс, 1987, с. 95.
7. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 1989. 263 с.
8. Баблидзе Н.И. Функциональное состояние коры надпочечников при пубертатно-юношеском диспитуитаризме. Автореф. дис.канд.мед.наук.Тбилиси, 1973.
9. Калинин А.П., Давыдов И.В. Феохромоцитома и сердечнососудистая система // Тер.архив. 1982, N 5, 143-145.
10. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 649 с.
11. Левтов В.А., Решпер С.А., Шардина Н.К. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 270 с.
12. Шхвацабая И.К., Першакова А.П., Устинова С.Е. и др. Содержание АКТГ и секреция альдостерона при гипертонической болезни и гиперальдостеронизме // Кардиология. 1985, N 1, 16-22.
13. Young W., Hogan M., Klee G.et.al. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment // Mayo.Clin.Proc. 1990, 65, N 1, 96-110.
14. Cuneo R.C., Espiner E.A., Nicholls G. et.al. Renal hemodynamic and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusion in normal man, and effect of sodium intake // J.Clin.Endocrinol. 1986, 63, N 4, 946-953.
15. Kelly Th.M., Nelson D.H. Sodium excretion atrial natriuretic peptide levels during mineralocorticoid administration // Endocr.Res.Commun. 1987, 13, N 4, 363-383.
16. Conn J.W., Coher E.L., Rovner D.R., Nesbit R.N. Normokaliemic primary aldosteronism. Its masquerade as "Essential" hypertension // JAMA. 1966, 195, N 1, 2126.

ДИАГНОСТИКА НЕКОТОРЫХ ФОРМ ЭНДОКРИННЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

В.А.Олейник, Г.Н.Терехова, Е.В.Эпштейн, С.Т.Зубкова

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

Под наблюдением находились 72 больных различными формами эндокринных артериальных гипертензий: 20 больных - первичным гиперальдостеронизмом, обусловленным солитарной альдостеромой одного из надпочечников; 22 больных - феохромоцитомой; 30 больных - нейро-эндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома. Детально проанализированы клинико-лабораторные показатели. Разработана схема поэтапного обследования больных для выяснения генеза эндокринных артериальных гипертензий. Наиболее информативным для дифференциации различных форм гиперальдостеронизма является комплекс нагрузочных тестов с каптоприлом, фуросемидом, верошпироном, клонидином. Своевременная диагностика форм эндокринных артериальных гипертензий позволяет проводить адекватное лечение.

DIAGNOSIS OF CERTAIN FORMS OF ENDOCRINE ARTERIAL HYPERTENSIONS

V.A.Oleinik, G.N.Terekhova, E.V.Epshtein, S.T.Zubkova

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

72 patients with different forms of endocrine arterial hypertension were under observation: 20 patients with primary hyperaldosteronism due to a solitary aldosteroma of one of the adrenals; 22 patients with pheochromocytoma; 30 patients with neuroendocrine-metabolic form of hypothalamic syndrome. A detailed analysis of clinical-laboratory indices was carried out. A scheme for step-by-step examination of patients was worked out to clear up genesis of endocrine arterial hypertension. The most informative means of differentiation of diverse forms of hyperaldosteronism is a complex of loading medicament tests with captopril, furosemide, verospiron, clonidine. A timely diagnosis of endocrine arterial hypertension allows an adequate treatment.

ДЕЯКІ ПІДСУМКИ ТА ЗАВДАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УКРАЇНІ

*В.І. Кравченко, А.Д. Чорнобров, В.П. Терещенко,
Ю.С. Литовченко, Т.М. Присяжнюк, В.І. Турчин, В.І. Дзюба*

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

Показано розвиток епідеміологічних досліджень ендокринної патології в Україні за останні 25 років: від статистики захворювань, збору даних про мережу, кадри і показники роботи ендокринологічних установ до створення реєстрів хворих на ендокринну патологію і розробки програм їх аналізу за допомогою ЕОМ.

Одним з необхідних етапів була розробка довгострокової програми вивчення епідеміології цукрового діабету та проведення комплексних досліджень у відповідності до неї. Приводяться дані про епідеміологію раку щитовидної залози в Україні до та після аварії на Чорнобильській АЕС. Підкреслюється необхідність подальших епідеміологічних досліджень цукрового діабету та його ускладнень, патології щитовидної залози, порушень фізичного і статевого розвитку дітей.

Ключові слова: цукровий діабет, рак щитовидної залози, розвиток епідеміологічних досліджень в Україні, довгострокова програма, спеціалізований реєстр хворих.

Головним завданням епідеміології є вивчення причинно-наслідкових зв'язків виникнення захворювань та їх ускладнень і на їх основі розробка лікувальних та профілактичних заходів. На вирішення цих питань в ендокринології була спрямована робота лабораторії епідеміології ендокринних захворювань інституту протягом багатьох років його існування. Безумовно, одним із перших завдань епідеміології є практична статистика захворювань, що має назву описова епідеміологія. З перших років існування інституту вивчалася поширеність ендокринних захворювань. Статистичні дані засвідчили значну кількість хворих, в основному, на цукровий діабет. В 1970 році інститутом був підготовлений і виданий перший огляд стану ендокринологічної допомоги хворим. До нього увійшли відомості про мережу і показники роботи ендокринологічних установ, кількість хворих, лікарів та інше. Це був дуже важливий етап, бо дав можливість перейти до конкретної реєстрації хворих з ендокринною патологією на підставі їх обліку та диспансеризації.

З того часу пройшло майже 20 років, коли на базі створених карт обліку були розроблені програми формування реєстрів та аналізу даних ендокринних захворювань за допомогою ЕОМ. Як визнає більшість епідеміологів світу, реєстр на базі ЕОМ є серцем епідеміології. За останні 10 років в лабораторії епідеміології інституту зібрано реєстр даних більш ніж на 100 тисяч дітей, які отримали опромінення щитовидної залози, з Київської, Житомирської, Чернігівської та інших областей. Деякі дані реєстру, що узгоджений з Національним реєстром України, наведені в таблиці 1 і можуть служити базою для довгострокових спостережень

Таблиця 1

Розподіл груп дитячого населення реєстру щитовидної залози по дозах опромінення

Місце проживання	Дози опромінення (сГр)					
	0	до 100	101-200	201-300	301-400	>400
Житомирська область	13341	6075	2573	735	253	700
Київська область	31801	4534	4211	1381	1848	496
Чернігівська область	28203	13633	3006	515	222	326
м. Київ	4830	677	3904	35	40	1670

профілактичного і наукового напрямів. Створено реєстр на дітей, що захворіли на рак щитовидної залози в період з 1970 по 1995 рік. Проводиться робота по формуванню реєстру хворих на інсулінзалежний цукровий діабет (ІЗЦД).

Закономірним підсумком епідеміологічних досліджень в світовій практиці було прийняття у 1981 році Міжнародної програми ВООЗ з цукрового діабету, щоб вивчити дійсне поширення цієї хвороби в різних країнах світу та розробити заходи її упередження [1]. В Інституті ендокринології та обміну речовин розроблена довгострокова програма з епідеміології цукрового діабету. До вивчення поставлених в ній питань долучилися багато ендокринологічних установ України. Значний внесок у виконання програми, що завершилась у 1990 році, співробітників Харківського інституту фармакотерапії ендокринних захворювань, кафедр та курсів з ендокринології, лікарів ендокринологічних диспансерів. Виконання цієї програми дало не тільки конкретні відомості про захворюваність на цукровий діабет в різних регіонах України залежно від віку, статі, спадковості, умов праці, способу життя, шкідливих звичок, але й важливі дані щодо діагностики, лікування і запобігання цукровому діабету. Були отримані важливі епідеміологічні дані про ефективність та направленість профілактичних заходів проти цукрового діабету. В таблиці 2 показано розповсюдження факторів ризику цукрового діабету, що може

Таблиця 2

Фактори ризику цукрового діабету серед обстеженої когорти населення України

Перелік факторів ризику	Кількість	% факторів ризику
Всього обстежено	19876	100
З них мають фактори ризику в тому числі:	3696	18,6
- ожиріння	1567	42,4
- атеросклероз	432	11,7
- гіпертонічна хвороба	600	16,2
- ішемічна хвороба серця	573	15,5
- ускладнена спадковість	213	5,8
- хронічні захворювання печінки та інших органів травлення	652	17,6
- народження крупних плодів	56	0,5
- мертвонароджуваність	21	0,6
- ендокринні захворювання	73	2,0
- поєднання двох чи більше факторів	528	

бути використано в профілактиці його виникнення.

Необхідність подальшого вивчення проблем цукрового діабету настійно рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я в Сент-Вінцентській декларації [2]. Згідно з цим документом, зусилля ендокринологів повинні бути направлені на вивчення ускладнень цукрового діабету і, головне, на зменшення сліпоты від ретинопатії, ампутації кінцівок внаслідок ангіопатії, смертності від нефропатії та ішемії серця. Відповідно до міжнародних стандартів, в лабораторії епідеміології ендокринних захворювань розроблена карта хворих на ІЗЦД. На першому етапі пропонується провести збір даних про хворих, що мали початок захворювання в дитячому віці, потім ці дослідження можна розширити.

Не менш значимою проблемою, що потребує епідеміологічних досліджень, є вивчення захворюваності на рак щитовидної залози (РЩЗ). Це стало особливо актуальним після Чорнобильської аварії, в результаті якої значні викиди радіоїоду в атмосферу зумовили його попадання в щитовидну залозу. Збільшення онкозахворюваності населення спостерігається в різних країнах світу. РЩЗ часто виникає на тлі зоба, хронічного тиреоїдиту, доброякісних пухлин, тиреотоксикозу і складає в середньому 1 - 1,5 % від усіх злоякісних новоутворень. Робота по реальній оцінці факторів, що впливають на виникнення раку, та розробці профілактичних заходів можлива тільки при налагодженні обліку і епідеміологічного аналізу.

Проведені нами дослідження показали, що серед дорослого населення загальна кількість хворих сягнула за 10 тис. чоловік, тобто 19,3 на 100 тис. населення, захворюваність - 1600 випадків на рік, на 100 тис. - 3,2. Перше місце в захворюваності на РЩЗ посідають м. Київ і Київська область - 6,3 та 6,6 випадка на 100 тис. Серед хворих на РЩЗ 18,4% складають чоловіки, 81,6% - жінки. В дитячому віці у дівчаток РЩЗ зустрічається в 1,5 рази частіше, ніж серед хлопчиків. Слід відзначити, що з віком кількість хворих на РЩЗ значно зростає: на людей віком 60 років і старших припадає більше 30% випадків. Зростає також кількість випадків у осіб жіночої статі, у дорослих співвідношення хворих на РЩЗ серед жінок і чоловіків складає 4 до 1. Ймовірно, це свідчить за допоміжний ефект жіночих статевих гормонів у виникненні пухлин щитовидної залози. Але значну стурбованість викликає вікова категорія населення 0-18 років, в якій спостерігається зростання частоти випадків РЩЗ в порівнянні з доаварійним періодом в 5-10 разів [3]. В цілому в Україні показники захворюваності серед дітей виросли від 0,05 випадка на 100 тис. дітей в 1981 році та 0,07 в 1985 році до 0,37 в 1994 році. Відносний ризик, розрахований нами за 1992 і 1993 роки, складав відповідно 5.2 і 5.4. А це означає, що можливість виникнення цього захворювання зростає в 5 і більше разів. На жаль, щитовидна залоза дітей більш чутлива до опромінення, а виміри доз опромінення її радіоїодом, що були проведені в перші місяці після аварії, засвідчили великі дози накопичення (від 40 до 400 сГр) у багатьох тисяч дітей Київської, Чернігівської, Житомирської областей. На сьогодні ми маємо в реєстрі відомості про дітей, що складають групу ризику як у виникненні тиреоїдної патології, так і найгіршого - раку щитовидної залози.

Значна увага в епідеміології приділяється вивченню того чи іншого явища за багатьма джерелами (capture-recapture method) [4-5]. Такий

підхід дає найбільш точну характеристику епідеміологічних критеріїв і в той же час дозволяє зробити важливі практичні висновки. Так, вивчення захворюваності на РЩЗ по амбулаторних картках, історіях хвороби, та реєстраційних картках дало конкретні результати про захворюваність на цю хворобу і про роль профоглядів при первинному виявленні патології щитовидної залози. Не викликає заперечень думка, що виявлення хвороби відповідним фахівцем на ранній стадії є запорукою успішного подальшого лікування. Батьки хворої дитини не завжди бувають спроможні помітити хворобу та своєчасно звернутись по необхідну лікарську допомогу. Тому, безумовно, важливу роль відіграють профілактичні огляди. Ретельний аналіз 133 випадків РЩЗ у дітей показав, що при профоглядах виявлено 77 хворих, тобто 60%. Батьки або сам хворий помітили захворювання в 52 випадках - 40%. Це свідчить про те, що з метою раннього виявлення РЩЗ вкрай необхідно проводити профілактичні огляди у дітей. Неабияку роль в ранній діагностиці відіграє онконастороженість лікарів-ендокринологів, педіатрів, терапевтів, хірургів тощо. В зв'язку з цим слід відзначити помилкові діагнози. При аналізі даних амбулаторних карт та історій хвороб встановлено, що діагноз підозри на наявність злоякісної пухлини щитовидної залози був поставлений в 44,5 % випадків при первинному звертанні до лікаря. В 55,5% поставлено помилково-негативний діагноз - гіперплазія щитовидної залози, лімфаденіт, лімфогрануломатоз, кіста. Звертає на себе увагу те, що в цих випадках призначалося неадекватне лікування. Наприклад, в 5 з них при збільшенні щитовидної залози - теплові процедури на ділянку шиї. Ці помилки зроблені на перших ступенях огляду дітей при візуальному, пальпаторному, а іноді при ехографічному обстеженні. При подальшому поглибленому клініко-лабораторному обстеженні діагнози уточнювалися та доповнювалися. Цей факт засвідчує недостатню професійну підготовку лікарів та необхідність поглиблених обстежень при виявленні патології щитовидної залози.

В попередніх публікаціях, присвячених вивченню впливу факторів Чорнобильської аварії на виникнення РЩЗ, не помічено залежності його виникнення від дози опромінення. Внаслідок цього виникає питання, чи дійсно опромінення викликає РЩЗ. Сьогодні підтвердженням цього може служити, по-перше, збільшення кількості випадків РЩЗ в забруднених радіонуклідами районах Київської, Житомирської, Чернігівської, Черкаської та Рівненської областей, на які припадає майже половина всіх випадків РЩЗ у дітей за період після Чорнобильської аварії (рис.); по друге, значне збільшення відносного ризику виникнення РЩЗ у дітей, бо їх щитовидна залоза найбільш чутлива до опромінення; по-третє, відсутність випадків РЩЗ серед дітей, народжених після Чорнобильської аварії. Суттєвим доказом є і те, що серед дітей, які на момент аварії проживали в Чорнобильському районі, зареєстровано 13 випадків РЩЗ на 8 тисяч дитячого населення. В перерахунку на 100 тис. населення цей показник буде складати 162 випадки, що перевищує відповідний показник в Україні в десятки разів. Такі ж дані одержано по деяких районах Білорусії [6]. В зв'язку з тим, що ті особи, які були дітьми в період аварії, зараз стали дорослими, змінюється і вікова динаміка виникнення РЩЗ. На сьогодні починає збільшуватись кількість випадків РЩЗ серед підлітків і населення вікової категорії 18-26 років.



Рис. Розподіл випадків РЩЗ у дітей по регіонах України в до- і післяаварійний періоди.

Наслідки аварії залишаються, тому актуальними є питання профілактики. Зростання захворюваності РЩЗ не виключає можливості комбінованого онкоіндукованого ефекту. Чинниками додаткового негативного впливу у виникненні пухлин є різні хімічні фактори. Наші дослідження, виконані спільно з співробітниками Українського наукового центру радіаційної медицини, показують, що в контрольованих районах в післяаварійний період в сільському господарстві застосовували велику кількість хімічних засобів різних класів (табл.3). Серед 40 використаних пестицидів 26 викликають зміни в ендокринних залозах та 13 - ушкодження щитовидної залози: від змін їх функції, морфології, поглинання радіоїоду до утворення аденом щитовидної залози [7-9]. Це характерне для ацетатрину (похідного галоїдзаміщуваних анілінкарбонових кислот) та для бензсеру (похідного урацилу). Відомо, що на стан щитовидної залози впливають солі важких металів, нітрати, нітроти, сульфаміди, що входять до складу лікарських препаратів; ціаніди, що містяться в капусті; тіаміди, тіосполуки, похідні аніліну, гумінових кислот, фтор та інші [10].

Особливе значення для щитовидної залози має вміст йоду в їжі, бо без останнього неможливий синтез тиреоїдних гормонів і його недостача призводить до значних морфологічних і функціональних змін, першим з проявів яких є ендемічний зоб. Світові дані свідчать про те, що на сьогодні на планеті налічується 800 млн. хворих на зоб, тобто майже 15% населення земної кулі. Згідно з офіційною статистикою, в Україні на кінець 1994 року зареєстровано 39500 хворих на зоб та 53 тисячі хворих на вузловий зоб. Це складає 0,18% від населення України. Такий низький процент захворюваності на зоб пояснюється невідповідністю класифікації зоба, що застосовується в Україні, світовій класифікації. Наші дослідження, проведені в Іванківському, Поліському районах Київської області, Чернігівському та Козелецькому районах Чернігівської області, Овруцькому та Олевському Житомирської області свідчать про те, що зоб в цих регіонах трапляється у 30-50% обстежених. Подібні результати, з детальним ехографічним підтвердженням розмірів щитовидної залози, отримано за участю фонду "Сасакава" при обстеженні дитячого населення ряду районів Київської та Житомирської областей [11,12]. Тому одним із дуже важливих завдань для лікарів-ендокринологів, терапевтів і педіатрів є поновлення роботи по виявленню згідно з міжнародною класифікацією

Територіальні навантаження пестицидами у розрізі окремих районів з урахуванням їх хімічної класифікації в кг/га за період 1991-1993 рр.

Найменування районів	Всього	Хлор-органічні сполуки	Фосфор-органічні сполуки	Похідні карбамінів, тіо- та дитіо-карбамінів кислот	Карбонові кислоти	Гетероциклічні сполуки	Сполуки, що містять мідь
Козелецький	1,2447	0,0204	0,0802	0,2208	0,7084	0,0395	0,1163
Ріпкинський	1,4294	0,0179	0,0527	0,3318	0,6957	0,0389	0,1961
Чернігівський	1,8665	0,0357	0,0682	0,2912	1,1800	0,0980	0,1247
Вишгородський	1,3359	0,0281	0,1325	0,2195	0,5479	0,1642	0,1155
Іванківський	0,9553	0,0098	0,1207	0,2865	0,3073	0,1106	0,0365
Поліський	1,3480	0,0150	0,0878	0,2372	0,6719	0,2348	0,0438
Середній показник	1,3633	0,0211	0,0904	0,2645	0,6852	0,1143	0,1055

поширеності зоба та з'ясуванню наявності йоду в навколишньому середовищі з метою проведення профілактичної роботи та контролю її ефективності. Слід ще раз звернути увагу на те, що в майбутньому збірнику Міжнародної класифікації хвороб, буде введена єдина класифікація зоба:

1А ступінь - щитовидна залоза більша від фаланги великого пальця обстежуваного, але не візуалізується; 1Б ступінь - щитовидна залоза пальпується і її видно при відхиленні назад голові. Очевидно, гіперплазія щитовидної залози першого і другого ступенів буде розцінюватись як зоб 1А, 1Б.

2-ий ступінь - щитовидну залозу видно при звичайному положенні голови.

3-ій ступінь - щитовидна залоза візуалізується, "товста шия", різко змінена конфігурація шиї.

Всесвітня організація охорони здоров'я вважає, що при наявності зоба в 10% населення дану місцевість слід вважати ендемічною. Регіон вважається теж ендемічним при поширеності зоба більше, ніж у 5% дітей і підлітків [13].

Важливим завданням епідеміології і практичної медицини є збереження здоров'я населення України та розробка умов гармонійного розвитку підростаючого покоління. В зв'язку з цим, наші дослідження вказують на необхідність зосередження уваги педіатрів та ендокринологів на фізичному і статевому розвитку дітей [14]. Контроль з боку лікарів за розвитком дітей та, при необхідності, своєчасна корекція його порушень надасть можливість виростити здорове покоління.

Таким чином, дослідження минулих років, що проводилися в лабораторії епідеміології ендокринних захворювань, були спрямовані на вивчення найбільш поширених порушень ендокринної системи та їх профілактику.

Література

1. Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету. ВОЗ, серия технических докладов, 646. ВОЗ, Женева, 1981, 90 с.
2. Diabetes Care and Research in Europe: The ST Vincent Declaration Action Programme. WHO - Europe and IDF - Europe, WHO Document EUR /ICP/ CLR 055/3, Copenhagen, 1992.
3. Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Большова Е.В., Кравченко В.И. Заболеваемость и клинико-морфологическая характеристика рака щитовидной железы детей и подростков в Украине после Чернобыльской аварии. ВОЗ. Международная программа по медицинским последствиям Чернобыльской аварии (IPHECA). Женева, 1993, 17 с.
4. Wittes J.T., Colton T., Sidel V.W. Capture-recapture methods for assessing the completeness of care ascertainment When using multiple information sources // J. Chronic Diseases. 1974, 27, №1, 25 - 36.
5. La Porte R.E. Assessing the human condition: capture-recapture techniques // BMJ. 1994, 308, 5 - 6.
6. Astakhova L.N., Vorontsova T.V., Drozd V.M. Thyroid nodule pathology in children of the Republic of Belarus following the Chernobyl accident // Treatment of Thyroid Cancer in Childhood. J.Robbins, ed. (Proceedings of a workshop held sept. 10 - 11, 1992, at the National Institutes of Health, in Bethesda, Maryland), 35 - 39.
7. Гордиенко В.М., Иванова Л.С., Гарматина С.М. и др. Реакция надпочечников и щитовидной железы на поступление в организм окислов азота // Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды: Тез.докл. 4 Всесоюз. конф. Л.,1991, 15-19.
8. Спыну Е.И. Хлорорганические соединения //Справочник по пестицидам. К.:Урожай, 1977, 17-25.
9. Юрченко И.В. Функциональное состояние щитовидной железы у лиц, работающих с ТМТД //Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. М.,1981, вып.12, 180-183.
10. Токарь В.И. Состояние системы гипофиз-гонады у мужчин в условиях хронической фтористой интоксикации: Автореф. дис. докт. мед. наук. М.,1983.
11. Никифорова Н.В., Гринько В.И., Кочубей С.С., Кривакова Е.В. Результаты обследования детского населения Киевской области // Доклад на симпозиуме Чернобыль-Сасакава (Москва, июнь 30 - июль 2, 1993), 57-74.
12. Сайко А.С., Данилюк В.В., Стоцкая Л.П., Соколовский И.Н. Результаты обследования детского населения северных районов Житомирской области// Доклад на симпозиуме Чернобыль-Сасакава (Москва, июнь 30 - июль 2, 1993), 75-90.
13. Lipiodol ultra-flude for the prevention and treatment of endemic goiter and associated pathologies. 1992. Document compiled by I. Chastin, M.D., Laboratoire Guerbet B.R. 15 - 93601 Aulnay sous bois cedex (France).
14. Кравченко В.И., Смирнов А.Г. Эпидемиология физического и полового недоразвития детей, новые подходы к терапии// Эндокринология, К.: Здоров'я, 1989, вып.19, 3 - 7.

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ И ЗАДАЧИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УКРАИНЕ

В.И.Кравченко, А.Д.Чернобров, В.П.Терещенко, Ю.С.Литовченко, Т.М.Присяжнюк, В.И. Турчин, В.И.Дзюба

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

Показано развитие эпидемиологических исследований эндокринных заболеваний в Украине за последние 25 лет: от статистики заболеваний, сбора данных о сети, кадрах и показателях работы эндокринологических учреждений до создания реестров больных с эндокринной патологией и разработки программ их анализа с помощью ЭВМ.

Одним из необходимых этапов была разработка долгосрочной программы по эпидемиологии сахарного диабета и проведение комплексных исследований в соответствии с ней. Приводятся данные об эпидемиологии рака щитовидной железы в Украине до и после аварии на Чернобыльской АЭС. Подчеркивается необходимость дальнейших эпидемиологических исследований сахарного диабета и его осложнений, патологии щитовидной железы, нарушений физического и полового развития детей.

SOME RESULTS AND TASKS FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ENDOCRINE DISEASES IN UKRAINE

V.I.Kravchenko, A.D.Chernobrov, V.P.Tereschenko, Yu.S.Litovchenko, T.M.Prisyazhnyuk, V.I.Turchin, V.I.Dzyuba

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

The development of epidemiological study of endocrine diseases in Ukraine over the last 25 yers in shown. This includes statistical information, data on the network, personnel and activities of endocrinological institutions as well as registries of patients with endocrine pathology and programmes for their analysis using computerized systems.

One of the necessary stages was the development of the long-term programme on epidemiology of diabetes mellitus and respective complex study. Data on the epidemiology of thyroid concer in Ukraine before and after the Chernobyl accident are given. The necessity of further epidemiological study of diabetes mellitus, its complications, thuroid pathology, disorders of physical and sexual development of children is emphosized.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ*

В.Н. Славнов, В.В. Марков

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

В работе обобщены результаты научных исследований лаборатории радиологии Института эндокринологии и обмена веществ за 1968-1995 гг. Приводятся данные радионуклидного исследования функционального состояния почек и мочевыводящих путей, печени и желчевыводящей системы, сердечно-сосудистой системы, обмена инсулина, кинетики кортикостероидов при основных заболеваниях эндокринной системы.

Большое внимание уделено анализу радиоиммунологического исследования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-нейрогипофизарной, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, гормонообразовательной функции щитовидной железы и внутрисекреторной функции поджелудочной железы у больных с различными эндокринными заболеваниями.

Экспериментальными и клиническими исследованиями обосновано использование дофаминергических и антисеротониновых препаратов для патогенетической терапии болезни Иценко - Кушинга и гипоталамических синдромов, протекающих по ее типу, а также предложены критерии индивидуального выбора эффективного препарата.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, почки и мочевыводящие пути, печень и желчевыводящая система, сердечно-сосудистая система, инсулярный аппарат поджелудочной железы, ренин-ангиотензин-альдостероновая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, сахарный диабет, тиреотоксикоз, болезнь Иценко - Кушинга.

Сотрудниками лаборатории радиологии проведено изучение функционального состояния почек и мочевыводящих путей, печени и желчевыводящей системы, сердечно-сосудистой системы при основных заболеваниях эндокринной системы: сахарном диабете, диффузном токсическом зобе, гипотиреозе с использованием радионуклидных методов. Установлено, что радионуклидная ренография является чувствительным методом диагностики почечных поражений у больных сахарным диабетом (СД), позволяющим выявить изменения со стороны почек у 18,4% больных до появления клинико-лабораторных сдвигов. Комплексные исследования с применением радионуклидной ренографии позволили обнаружить нарушения секреторной и экскреторной функции почек у 48,5% обследованных больных. Ведущим при диабетической нефропатии является нарушение экскреторной функции, степень выраженности которой следует принимать во внимание при оценке стадии поражения. Помимо разделения почечных поражений при СД на пре-, нефротическую и нефросклеротическую стадии, обосновано выделение доклинической стадии. Для этой стадии характерны изменения почек, которые не удается выявить с помощью общепринятых клинико-

* По материалам доклада на научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института эндокринологии и обмена веществ (Киев, 17-18 мая 1995 г.).

лабораторных методов исследования. Показатели ренографии и клубочковой фильтрации изменяются не параллельно, так как отражают различные стороны почечной функции. Предпочтение следует отдать радионуклидному методу как более чувствительному, выявляющему нарушения у больных с неизменной клубочковой фильтрацией [1, 2]. Выявлено раннее нарушение почечной гемодинамики у больных СД. Степень снижения эффективного почечного кровотока зависела от возраста больных, длительности заболевания, наличия и выраженности сосудистых осложнений. Клубочковая фильтрация ускорена у больных с неосложненным СД, длительность заболевания более 5 лет и присоединение сосудистых осложнений ведут к снижению минутного объема клубочковой фильтрации. Комплексный двухиндикаторный метод, разработанный в лаборатории [3], дополненный сцинтиграфией почек, успешно может использоваться для характеристики функционально-структурных особенностей почек у больных СД [4].

У больных СД и тиреотоксикозом установлено нарушение функционального состояния паренхиматозных, ретикуло-эндотелиальных клеток, а также желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. Степень изменения функций печени в большинстве случаев соответствовала нарушению функционального состояния желчного пузыря [5, 6].

Радионуклидные исследования центральной гемодинамики у больных тиреотоксикозом и СД позволяют в ранние сроки заболевания выявить изменения во всех звеньях сердечно-сосудистой системы и служат критерием эффективности лечения указанных заболеваний. Метод радиокордиографии более целесообразно использовать для диагностики у больных тиреотоксикозом, при котором страдает сердечная мышца, а метод радиоциркулографии, характеризующий скорость циркуляции крови в большом и малом круге кровообращения, степень сосудистой проходимости и тканевого кровотока, - у больных СД с преимущественным поражением сосудистой системы [7, 8]. Установлена коррелятивная взаимосвязь между абсолютным содержанием свободного тироксина в крови и показателями гемодинамики (минутным объемом и общим периферическим сопротивлением), что свидетельствует о непосредственном токсическом влиянии тиреоидных гормонов на мышцу сердца у больных тиреотоксикозом [9].

В лаборатории выполнены научные исследования, позволяющие установить диагностическую ценность косвенных и прямых методов определения концентрации тиреоидных гормонов при заболеваниях щитовидной железы [10, 11]. Установлены нарушения гормонообразовательной функции щитовидной железы у больных с различными эндокринными заболеваниями. При СД с нарастанием тяжести заболевания, наряду с постепенным увеличением общего и абсолютного свободного тироксина, происходило повышение тироксинсвязывающей способности белков сыворотки крови. Эти изменения были наиболее выражены при тяжелой форме СД [12, 13]. Снижена гормонообразовательная функция щитовидной железы при болезни Иценко - Кушинга [10], при всех формах карликовости: церебральном, гипофизарном, тиреогенном, соматогенном нанизме, синдроме

Шерешевского - Тернера и спондило-эпифизарной дисплазии [14], а также при выраженных формах ожирения [15].

В результате проведенных исследований сотрудниками лаборатории разработана радионуклидная методика изучения обмена ^{131}I -инсулина у больных, на которую получено авторское свидетельство "Способ диагностики нарушений обмена инсулина" (1975). С помощью разработанной методики изучены закономерности метаболизма инсулина при сахарном диабете, ожирении и заболеваниях щитовидной железы. У больных СД и ожирением ^{131}I -инсулин более медленно переходит из сосудистого русла в межсосудистое пространство, на что указывает увеличение времени полувыведения и уменьшение константы проницаемости, а также снижение процента выведения радиоактивных метаболитов с мочой [16, 17]. При тиреотоксикозе проницаемость сосудов к ^{131}I -инсулину повышена, после проведенного курса анти тиреоидной терапии происходила нормализация обмена инсулина у этих больных.

Радиоиммунологическими методами изучена внутрисекреторная функция поджелудочной железы у больных с основными эндокринными заболеваниями. Установлено, что определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ), наряду с пробой на толерантность к глюкозе (ГТТ), может использоваться для выявления предиабета, латентных и явных форм СД [18]. У родственников больных СД с нормальным и "сомнительным" ГТТ отмечено повышение инкреторной функции поджелудочной железы, они должны рассматриваться как лица, предрасположенные к СД, и подлежат периодическому обследованию с определением уровней ИРИ в динамике во время стандартного ГТТ [19]. У больных, страдающих ожирением, значительно повышена функция инсулярного аппарата поджелудочной железы и увеличены резервы инсулина. Установлено взаимоотношение между уровнем ИРИ в сыворотке крови и степенью ожирения [15]. Усиление инсулярной функции поджелудочной железы и снижение секреции глюкагона выявлено у больных тиреотоксикозом. Доказан параллелизм между уровнем ИРИ в крови и тяжестью заболевания. У лиц, излеченных от тиреотоксикоза, базальный уровень ИРИ нормализовался, однако оставались значительно повышенными показатели, характеризующие функцию инсулярного аппарата поджелудочной железы [20]. При болезни и синдроме Иценко - Кушинга функция инсулярного аппарата поджелудочной железы повышена, а у больных с тяжелыми формами заболевания отмечалась относительная инсулиновая недостаточность [10, 21]. У больных с карликовостью установлены разнонаправленные изменения секреции инсулина, у большинства из них выявлена недостаточность инсулярной функции поджелудочной железы [22].

С помощью апробированных и усовершенствованных в лаборатории методик радионуклидного и радиоиммунологического определения концентрации, скорости секреции и кинетики кортикостероидов изучено функциональное состояние коркового вещества надпочечных желез при ведущих эндокринных заболеваниях. У больных СД в состоянии декомпенсации установлено повышение скорости секреции кортизола (ССК), в стадии клинической компенсации СД и нормализации обмена веществ ССК снижалась до нормы [23]. У больных тиреотоксикозом увеличение концентрации кортизола в крови и экскреции 17-ОКС с мочой

сочеталось с повышением суточной продукции кортизола [24]. Определение ССК имеет большое диагностическое значение при болезни и синдроме Иценко - Кушинга, этот показатель можно использовать для дифференциальной диагностики стертых форм заболевания с другими сходными симптомокомплексами [10, 25]. Установлен параллелизм в активации секреции кортизола и кортикостерона (ССВ), а также увеличение объема распределения (ОР) и метаболического клиренса (МК) кортизола при болезни Иценко - Кушинга. В состоянии клинической ремиссии заболевания после курса лечения хлоридом или хлоридом и большими дозами резерпина наблюдалось снижение ССК и ССВ, среднесуточной концентрации и экскреции свободного кортизола с мочой, а также МК гормона [26].

Научными исследованиями, посвященными изучению системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) при СД и диабетических ангиопатиях доказано, что декомпенсация СД приводит к существенному повышению минералокортикоидной функции надпочечных желез и активации ренин-ангиотензинной системы [27]. У больных СД реакция РААС на воздействие кортикотропина (АКТГ), фуросемида, инсулиновую гипогликемию снижена, а суточный ритм содержания альдостерона и активности ренина нарушен. Выявлена зависимость активности РААС от наличия, стадии и локализации диабетических ангиопатий. Повышенная активность этой системы является одним из патогенетических звеньев в возникновении и прогрессировании макро- и микроангиопатий у больных СД. Обоснована патогенетическая роль РААС в развитии гипертензии при сахарном диабете [28].

Сотрудники лаборатории принимали участие в выполнении комплексных тем, посвященных разработке методов диагностики и патогенетической терапии заболеваний гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Нами экспериментально обоснована, разработана и внедрена в клиническую практику методика сцинтиграфии надпочечных желез с использованием 19-йодохолестерина-¹³¹I. Она основана на избирательном накоплении меченого радиойодом холестерина в надпочечных железах, который концентрируется в этих железах в несколько раз больше, чем в остальных органах. Предложен комплекс фармакологических препаратов, позволяющий повысить накопление 19-йодохолестерина-¹³¹I в надпочечных железах и снизить лучевые нагрузки на критические органы [29, 30]. На указанную методику получено авторское свидетельство "Способ сцинтиграфии надпочечников" (1983).

Изучено функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных болезнью Иценко - Кушинга. В активной стадии заболевания концентрация АКТГ и кортизола в крови значительно повышена, суточный ритм содержания в крови этих гормонов нарушен: у одних больных он был монотонным - концентрация гормонов во все сроки исследования была одинаковой, у других - уровень АКТГ и кортизола в дневное и вечернее время превышал утренний показатель. Реакционная способность гипофиза и коркового вещества надпочечных желез в активной стадии болезни Иценко - Кушинга ослаблена. Секреция АКТГ и кортизола под влиянием стресса, вызванного инсулиновой гипогликемией, повышается несущественно. У больных не наблюдается

достоверного отличия между максимальным и исходным уровнем гормонов [31, 32]. У больных с синдромом Иценко - Кушинга, вызванном кортизолсекретирующей опухолью коркового вещества надпочечных желез, механизм отрицательной обратной связи не нарушен. Повышенное содержание кортизола в крови у этих больных обуславливает значительное снижение в ней концентрации АКТГ. Определение уровня АКТГ может использоваться в качестве дифференциально-диагностического признака болезни и синдрома Иценко - Кушинга [33].

Радиоиммунологическими методами установлено нарушение соматотропной, тиреотропной и кортикотропной функций гипофиза у больных с ожирением [34, 35].

Экспериментальными и клиническими исследованиями обосновано использование ряда препаратов (перитола, накома, резерпина, парлодела) и их комбинаций для лечения болезни Иценко - Кушинга [36-38]. Предложены критерии выбора препаратов для патогенетического лечения болезни Иценко - Кушинга [39]. Установлено влияние хлодитана и больших доз резерпина, хлодитана в комбинации с малыми и большими дозами перитола, хлодитана и парлодела, хлодитана и накома на функциональную активность различных органов и систем, секрецию гормонов гипоталамуса, гипофиза и периферических эндокринных желез у больных болезнью Иценко - Кушинга [40, 41].

Доказана роль нейропептидов (β -эндорфина, β -липотропина, метионин-энкефалина, нейротензина, α -меланотропина, простагландинов и циклических нуклеотидов в патогенезе болезни Иценко - Кушинга [42 - 46].

В лаборатории разработаны методы диагностики заболеваний коркового вещества надпочечных желез с помощью селективной ангиографии и определения содержания гормонов (кортизола, альдостерона, активности ренина, катехоламинов и их фракций) в пробах крови из надпочечниковых, почечных, верхней и нижней полой вен [47, 48]. Совместно с хирургическим отделом института разработан новый метод лечения болезни Иценко - Кушинга путем чрескатетерной трансвенозной деструкции надпочечников [49, 50]. На этот метод получено авторское свидетельство "Способ лечения болезни Иценко - Кушинга" (1986).

С помощью радиоиммунологических методов и специфических функциональных проб проведено изучение функционального состояния системы гипоталамус-гипофиз-корковое вещество надпочечных желез у больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома (НЭОГС). Установлено, что при гипоталамическом синдроме пубертатного периода в отличие от болезни Иценко - Кушинга наблюдается достоверное увеличение концентрации АКТГ в крови в ответ на инсулиновую гипогликемию и снижение содержания АКТГ и кортизола в вечернее время по сравнению с утренним. Разработан "Способ дифференциальной диагностики пубертатного диспитуитаризма и болезни Иценко - Кушинга", на который получено авторское свидетельство (1992). Дана характеристика гипоталамо-нейрогипофизарной [51, 52] и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [53] при гипертензиях гипоталамического генеза. У больных с НЭОГС уровень вазопрессина в крови достоверно увеличен, а реакция гипоталамуса на введение

метоклопрамида, инсулиновую и физическую нагрузку отсутствует. В стадии клинической ремиссии и при стабильном течении заболевания реакция на введение метоклопрамида отрицательная, а на инсулиновую гипогликемию и физическую нагрузку - парадоксальная. У этих больных концентрация альдостерона в крови достоверно увеличена, что играет существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии при указанном заболевании. Реакция клубочковой зоны коркового вещества надпочечников и юкстагломерулярного аппарата почек на инсулиновую гипогликемию, введение метоклопрамида и физическую нагрузку у них нарушена, а на введение фуросемида замедлена.

В результате проведенных исследований предложены новые патогенетические методы терапии НЭОГС с использованием дофаминергических и антисеротониновых препаратов, а также критерии индивидуального выбора эффективного препарата, который основан на определении чувствительности больных к дофаминергическому препарату - парлоделу и антисеротониновому препарату - перитолу [40, 41].

Разработаны гормональные критерии диагностики эндокринных артериальных гипертензий и гипертонической болезни [40, 54].

После аварии на Чернобыльской АЭС в лаборатории выполнены научные исследования, посвященные изысканию способов выведения радионуклидов йода-131 из щитовидной железы и организма. Проводился поиск фармакологических способов воздействия на обмен радионуклидов йода в щитовидной железе. Разработаны методы магнитного воздействия на выведение радионуклидов йода из щитовидной железы. Получено авторское свидетельство "Способ энтеросорбции радионуклидов йода" (1992).

Радиоиммунологическими методами изучено функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения после аварии на Чернобыльской АЭС, а также у персонала НПО "Припять", подвергающегося хроническому облучению малыми дозами радиации. Выявлено постепенное снижение уровня АКТГ в крови у персонала НПО "Припять" с повышением дозы облучения. При суммарной дозе облучения, не превышавшей 0,05 Гр, уровень гормона оставался нормальным, в то время как при дозе облучения от 0,05 до 0,1 Гр и свыше 0,25 Гр содержание АКТГ в крови достоверно снижалось. Повышение концентрации кортизола в крови не зависело от суммарной дозы облучения. При анализе показателей системы ренин-ангиотензин-альдостерон у персонала НПО "Припять" установлено достоверное повышение уровня альдостерона в крови, в то время как активность ренина плазмы крови не отличалась от нормального уровня.

В результате научных исследований, проводимых в последние годы клинической группой лаборатории, разработан оптимальный комплекс радионуклидной диагностики опухолей щитовидной железы. Комплекс включает радиоиммунологическое определение опухолевых маркеров: тиреоглобулина, раково-эмбрионального антигена, ферритина, бета₂-микроглобулина, тиротропина в крови и карбогидратного антигена СА 19-9 в экстрактах тканей опухоли и щитовидной железы. Оптимальный комплекс может использоваться для дифференциальной диагностики рака и доброкачественных опухолей щитовидной железы у детей и взрослых,

формирования групп повышенного риска развития рака щитовидной железы, выявления рецидивов и метастазов рака и оценки эффективности оперативного и комплексного лечения. Разработан радионуклидный метод определения жизнеспособности трансплантатов органных культур щитовидной железы, изучена жизнеспособность трансплантатов в ближайшие и отдаленные сроки после ксенотрансплантации органных культур щитовидной железы у больных гипотиреозом. Разработан радионуклидный метод определения структурно-функционального состояния яичек, который включает радионуклидную ангиографию и сцинтиграфию яичек, а также радиоиммунологическое определение уровней тестостерона, лютропина и фоллитропина в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Славнов В.Н., Ефимов А.С. Ранняя диагностика поражения почек при сахарном диабете с помощью радиоизотопной ренографии //Пробл. эндокринолог. 1971, 17, N 3, 7-10.
2. Slavnov V.N., Efimov A.S. Radioisotope renography and radioangiography in diabetes mellitus //Endokrinologie. 1971, 58, N. 3, 403-409.
3. Славнов В.Н., Малинкович В.Д. Одновременное определение функций почек с помощью ЭДТА ^{125}I -125 и гиппурана ^{131}I -131 //Мед.радиол. 1973, 18, N 6, 36-39.
4. Славнов В.Н., Ефимов А.С., Малинкович В.Д. Функционально-структурные особенности почек у больных сахарным диабетом (радиоизотопные исследования) //Пробл.эндокринолог. 1974, 20, N 1, 7-12.
5. Славнов В.Н. Функциональное состояние печени у больных сахарным диабетом //Пробл.эндокринолог. 1972, 18, N 3, 33-38.
6. Славнов В.Н., Эпштейн Е.В. Радиометрия желчного пузыря и печени при сахарном диабете и тиреотоксикозе //Мед.радиол. 1971, 16, N 4, 24-30.
7. Славнов В.Н., Литвиненко А.Ф., Марков В.В. Радиоизотопные исследования центральной гемодинамики у больных сахарным диабетом //Терап.архив. 1976, 48, N 12, 91-95.
8. Славнов В.Н., Марков В.В. Радиоизотопное исследование сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе и сахарном диабете //Врач.дело. 1978, N 1, 107-111.
9. Марков В.В. Радиоизотопные исследования центральной гемодинамики у больных тиреотоксикозом и сахарным диабетом. Автореф.дис. канд.мед.наук. К., 1973. 28 с.
10. Славнов В.Н. Радиоизотопные и радиоиммунологические исследования функций эндокринных желез. К.: Здоров'я, 1978. 207 с.
11. Славнов В.Н., Марков В.В., Малинкович В.Д. Диагностическое значение коэффициента связи трийодтиронина, общего и свободного тироксина у больных тиреотоксикозом //Мед.радиол. 1973, 18, N 3, 21-28.
12. Славнов В.Н., Ефимов А.С., Шевченко Ж.Б. Гормонообразовательная функция щитовидной железы и тироксинсвязывающая способность сыворотки крови у больных сахарным диабетом //Пробл.эндокринолог. 1974, 20, N 2, 13-17.
13. Slavnov V.N., Efimov A.S., Shevchenko Zh.B. Role of metabolic disorders of thyroid hormones in the pathogenesis of diabetes mellitus //Endokrinologie. 1974, 63, N 2, 225-230.
14. Славнов В.Н., Беникова Е.А., Гуецкая Д.С. Оценка функционального состояния щитовидной железы при карликовости по данным радиоизотопных методов исследования //Пробл.эндокринолог. 1972, 18, N 4, 37-41.
15. Эпштейн Е.В. Гормональные механизмы развития ожирения. Автореф.дис. д-ра мед.наук. К., 1980. 43с.
16. Славнов В.Н., Ефимов А.С., Эпштейн Е.В. Изучение показателей обмена ^{131}I -инсулина при эндокринных заболеваниях //Пробл.эндокринолог. 1974, 20, N 3, 30-34.
17. Slavnov V.N., Efimov A.S. Endocrine disorders and ^{131}I -insulin metabolism //Rev. Roum. Med. Endocrinol. 1975, 13, N 4, 249-256.
18. Славнов В.Н., Ливинец Л.С., Каминский Л.А. Ранняя диагностика сахарного диабета путем определения иммунореактивного инсулина // Терап.архив. 1973, 45, N 9, 44-49.

19. Славнов В.Н., Ефимов А.С., Шевченко Ж.Б. Функциональное состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы у родственников больных сахарным диабетом //Клин.мед. 1976, 54, N 3, 108-112.
20. Славнов В.Н., Павлюк П.М., Шевченко Ж.Б. Некоторые показатели углеводного обмена и функциональное состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы при тиреотоксикозе //Пробл.эндокринолог. 1976, 22, N 6, 18-22.
21. Славнов В.Н., Комиссаренко И.В., Еременко Н.И. Функциональное состояние бета-клеток поджелудочной железы при болезни Иценко - Кушинга //Врач.дело. 1983, N 11, 79-82.
22. Славнов В.Н., Беникова Е.А., Ливинец Л.С., Деревянко Д.И. Функция инсулярного аппарата поджелудочной железы у больных с задержкой роста //Пробл.эндокринолог. 1976, 22, N 2, 31-34.
23. Безверхая Т.П., Марков В.В. Скорость секреции кортизола у больных сахарным диабетом //Пробл.эндокринолог. 1976, 22, N 1, 9-12.
24. Марков В.В., Безверхая Т.П. Скорость секреции кортизола у больных тиреотоксикозом //Пробл.эндокринолог. 1976, 22, N 3, 41-44.
25. Славнов В.Н., Лучицкий Е.В., Комиссаренко И.В., Марков В.В. Диагностическое значение скорости секреции и концентрации кортизола крови при болезни Иценко - Кушинга //Врач.дело. 1976, N 12, 53-54.
26. Славнов В.Н., Марков В.В., Комиссаренко И.В., Чебан А.К. Кинетика глюкокортикоидов у больных болезнью Иценко - Кушинга, леченных хлоридом и большими дозами резерпина //Пробл.эндокринолог. 1981, 27, N 3, 6-10.
27. Славнов В.Н., Ефимов А.С., Яковлев А.А. Система ренин-ангиотензин-альдостерон при сахарном диабете //Клин.мед. 1981, 59, N 7, 36-41.
28. Славнов В.Н., Ефимов А.С., Яковлев А.А. Роль нарушений функционального состояния системы ренин-ангиотензин-альдостерон в развитии диабетических ангиопатий //Клин.мед. 1982, 60, N 9, 85-90.
29. Славнов В.Н., Валуева Г.В., Марков В.В. и др. Применение некоторых фармакологических препаратов с целью улучшения визуализации надпочечников с 19-йодохолестерином-1-131 //Мед.радиол. 1979, 24, N 1, 37-41.
30. Славнов В.Н., Валуева Г.В., Марков В.В. и др. Улучшение качества скintiграфии с 19-йодохолестерином-1-131 с помощью полиспонина //Мед.радиол. 1980, 25, N 9, 14-18.
31. Slavnov V.N., Luchitsky E.V. Radioimmunologische Funktionsuntersuchungen der Adenohypophyse bei pathologischen Zuständen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System //Radiobiol.Radiother. 1980, 21, N 5, 626-633.
32. Slavnov V.N., Luchitsky E.V., Komissarenko I.V., Cheban A.K. Some mechanisms of hypothalamo-hypophysio-adrenal disturbance in Itsenko - Cushing's disease //Neurosci. Behav. Physiol. 1980, 10, N 2, 159-163.
33. Slavnov V.N., Valueva G.V., Jakovlev A.A., Luchitsky E.V. Radioimmunologische Hormonbestimmungen und Nebennierenrindenzintigraphie in der Differentialdiagnostik von Nebennierenrindentumoren //Radiol.diagn. 1981, 22, N 6, 806-814.
34. Славнов В.Н., Эпштейн Е.В. Соматотропная, тиреотропная и аденокортикотропная функции гипофиза при ожирении //Терап.архив. 1977, 49, N 12, 112-115.
35. Slavnov V.N., Epstein E.V. Somatotrophic, thyrotrophic and adrenotrophic function of the anterior pituitary in obesity //Rev. Roum.Med.Endocrinol. 1977, 15, N 3, 213-218.
36. Славнов В.Н., Лучицкий Е.В., Комиссаренко И.В. и др. Система гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников и кинетика глюкокортикоидов у лиц, страдающих болезнью Иценко - Кушинга и леченных хлоридом и большими дозами резерпина //Терап.архив. 1980, 52, N 7, 124-128.
37. Славнов В.Н., Валуева Г.В., Кононенко В.Я. и др. Экспериментально-клиническое обоснование применения перитола для лечения болезни Иценко - Кушинга //Венгерская фармакотерапия. 1984, N 2, 59-62.
38. Славнов В.Н., Валуева Г.В., Лучицкий Е.В. и др. Экспериментально-клиническое обоснование применения препарата наком для лечения болезни Иценко - Кушинга //Пробл.эндокринолог. 1986, 32, N 2, 70-74.

39. Славнов В.Н., Лучицкий Е.В., Чебан А.К. Критерии выбора препарата для патогенетического лечения болезни Иценко - Кушинга //Терап.архив. 1985, 57, N 12, 36-39.
40. Славнов В.Н. Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии. К.: Здоров'я, 1988. 200 с.
41. Лучицкий Е.В. Механизмы развития и обоснование патогенетических методов лечения болезни Иценко - Кушинга и гипоталамических синдромов, протекающих по ее типу. Автореф.дис. д-ра мед.наук. К., 1990. 40 с.
42. Slavnov V.N., Valueva G.V., Luchitsky E.V. Effect of the antiserotonic drug cyproheptadin, on plasma b-endorphin and b-lipotropin in patients with Itsenko - Cushing's disease //Exp. Clin. Endocrinol. 1985, 85, N 3, 341-350.
43. Славнов В.Н., Лучицкий Е.В., Яковлев А.А. и др. Нейротензин при болезни Иценко - Кушинга //Пробл.эндокринолог. 1984, 30, N 4, 3540.
44. Славнов В.Н., Валуева Г.В., Лучицкий Е.В. и др. Циклический аденозин - 3, 5 - монофосфат в крови при болезни Иценко - Кушинга //Клин.мед. 1984, 62, N 6, 113-118.
45. Славнов В.Н., Яковлев А.А., Комиссаренко И.В. Простагландины при болезни Иценко - Кушинга //Клин.мед. 1989, 67, N 6, 94-98.
46. Славнов В.Н., Лучицкий Е.В., Олейник В.А. и др. Секретия α -меланотропина у больных с некоторыми формами гиперкортицизма //Пробл.эндокринолог. 1990, 36, N 2, 40-43.
47. Югринов О.Г., Славнов В.Н., Комиссаренко И.В., Чебан А.К. Диагностика заболеваний коры надпочечных желез с помощью радиоиммунологического анализа содержания гормонов в пробах крови из нижней полой вены и ее придатков //Мед.радиол. 1984, 29, N 2, 37-41.
48. Jugrinov O.G., Slavnov V.N., Komissarenko I.V. et al. Komplexuntersuchung der Nebennieren mittels Angiographie und radioimmunologischer Bestimmung der Hormonspiegel im Nebennierenvenenblut //Radiol.diagn. 1984, 25, N 6, 661-670.
49. Комиссаренко И.В., Югринов О.Г., Чебан А.К. и др. Рентгеноэндovasкулярная хирургия в клинической эндокринологии: реализованные возможности и перспективы развития //Клин.хирург. 1985, N 9, 74-75.
50. Комиссаренко И.В., Югринов О.Г., Чебан А.К. и др. Новый метод лечения болезни Иценко - Кушинга чрезвенозной деструкцией надпочечников //Пробл.эндокринолог. 1986, 32, N 2, 17-20.
51. Славнов В.Н., Олейник В.А. Секретия вазопрессина при гипертензии гипоталамического генеза //Клин.мед. 1988, 66, N 12, 7477.
52. Славнов В.Н., Марков В.В., Рудиченко В.М. Радиоиммунологический анализ в оценке функции гипоталамо-нейрогипофизарной системы у больных гипоталамическими синдромами //Мед.радиол. 1991, 36, N 11, 37-41.
53. Славнов В.Н., Марков В.В., Олейник В.В. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при гипертензии гипоталамического генеза //Клин.мед. 1989, 67, N 10, 60-64.
54. Slavnov V.N., Jakovlev A.A., Gandza T.I., Jugrinov O.G. Radioimmunologische Analyse des Zustandes des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei arterieller Hypertonie //Radiol.diagn. 1986, 27, N 1, 121-128.

РАДИОНУКЛІДНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

В.М.Славнов, В.В.Марков

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

В роботі узагальнено результати наукових досліджень лабораторії радіології Інституту ендокринології та обміну речовин за 1968-1995 роки. Велику увагу приділено аналізу радіоімунологічного дослідження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової, гіпоталамо-нейрогіпофізарної, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, гормоноутворюючої функції щитовидної залози та внутрішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих з різними ендокринними захворюваннями. Наводяться дані радіонуклідного дослідження функціонального стану нирок та сечовидільної системи, печінки та жовчовидільної системи, серцево-судинної системи, обміну інсуліну, кінетики кортикостероїдів у цих хворих. Обґрунтовано використання дофамінергічних та антисеротонінових препаратів для лікування хвороби Іценка - Кушинга та гіпоталамічних синдромів.

RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISORDERS

V.N.Slavnov, V.V.Markov

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

The article sums up the results of scientific research carried out in the Laboratory of Radiology at Institute of Endocrinology and Metabolism over the period of 1968-1995. Special attention is paid to the analysis of radioimmunological study of hypothalamo-pituitary-adrenal, hypothalamo-neurohypophyseal, hypothalamo-pituitary-thyroid, renin-angiotensin-aldosterone systems, hormone-producing function of the thyroid and endocrine function of the pancreas in patients with endocrine pathology. The data on radionuclide study of the functional state of kidney, urinary tract, liver, biliary tract, cardiovascular system, insulin metabolism, kinetics of corticosteroids in such patients is given. Application of dopaminergic and antiserotonin drugs for the treatment of Itsenko - Cushing's disease and hypothalamic syndromes is substantiated.

ВІЛОЗЕН В ЕКСПЕРИМЕНТІ ТА КЛІНІЦІ

І.А. Безвершенко, Л.М. Бикова, М.Г. Бойко, М.М. Гойдаш,
Б.В. Олійник, Л.І. Онищенко, М.Ю. Селищева,
Д.С. Сидоренко, Г.Л. Синельникова

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

В Інституті ендокринології та обміну речовин з вилочкової залози великої рогатої худоби було виділено препарат, який одержав фармакологічну назву "Вілозен". В подальшому було виділено і охарактеризовано дві складові препарату "Вілозен": непептидний та олігопептидний чинники (НЧ, ОЧ). НЧ проявляє мітогенні властивості, стимулюючи кортизон-резистентні медулярні тимоцити зрілого фенотипу, а ОЧ є диференціюючим чинником, об'єктом дії якого є незрілі тимоцити.

Вілозен пригнічує функцію ІgЕ-антитіл, в зв'язку з чим його було запропоновано як засіб для лікування алергії негайного типу. Він прискорює відновлення функціонального стану печінки при експериментальному гепатозо-гепатиті. Ініціативні дослідження показали, що препарат є ефективним при лікуванні таких захворювань як герпесний стоматит, дифузний токсичний зоб, невиношування вагітності, лімфолейкоз, хронічний остеомієліт, атопічний нейродерміт.

Ключові слова: тимус, вілозен, лімфоцити, глюкокортикоїди, мітогени.

Тимус є не тільки центральним органом імунної системи, де відбувається проліферація та диференціювання Т-лімфоцитів, а й залозою внутрішньої секреції. Чинники, що продукуються тимоцитами, відіграють важливу роль в регуляції цілого ряду фізіологічних процесів, а тому виділення їх та вивчення механізму дії становить інтерес не тільки з погляду фундаментальної науки, а й практичної медицини.

В Інституті ендокринології та обміну речовин під керівництвом професора І.А.Безвершенка з вилочкової залози великої рогатої худоби був одержаний чинник з певними біологічними властивостями, серед яких, зокрема, здатність пригнічувати продукцію ІgЕ-антитіл [1]. Виходячи з цього, його було запропоновано як засіб для профілактики і лікування алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів. За даними клінічних досліджень, ефективність препарату при полінозах становила 82-96%. Рішенням Фармкомітету МОЗ СРСР вилучений з тимуса препарат одержав назву "Вілозен" і в 1987 році дозволений для клінічного застосування. Вілозен - небілковий низькомолекулярний препарат являє собою діалізний ліофілізований екстракт вилочкової залози молодняка великої рогатої худоби.

В подальших дослідженнях з вілозену було виділено і охарактеризовано дві біологічно активні сполуки - непептидний та олігопептидний чинники (НЧ, ОЧ). Непептидний чинник являє собою низькомолекулярну фракцію екстракту тимуса телят (M=1000), одержану осадженням іонами ртуті при рН 6,0, і має нуклеозидну природу [1]. Йому притаманна мітогенна активність щодо кортизонрезистентних медулярних тимоцитів зрілого

фенотипу. З другого боку, НЧ впливає на обмін пуринів в тимоцитах, а саме, зсуває катаболізм аденілової кислоти у бік накопичення гіпоксантину [2]. Для з'ясування механізмів цього процесу були проведені дослідження на ферментній системі, отриманій після руйнування клітин [3]. Послідовне вивчення катаболізму АМР, аденозину, інозину і гіпоксантину в цій системі показало, що єдина стадія, на яку може впливати чинник, призводячи до накопичення гіпоксантину, це перетворення інозину в гіпоксантин, яке здійснює пурипуриннуклеозидфосфорилаза. Визначення активності пурипуриннуклеозидфосфорилази зрілих кортизонрезистентних тимоцитів щурів, яке проведено по реакції фосфоролізу гуанозину, показало, що в присутності чинника активність цього ферменту значно підвищується [3, 4]. Таким чином, непептидний чинник проявляє мітогенні властивості, стимулюючи кортизонрезистентні тимоцити зрілого фенотипу шляхом активації пурипуриннуклеозидфосфорилази і накопиченням гіпоксантину, який є депо пуринів у клітинах.

Олігопептидний чинник тимуса виділили з розчину вілозену методом афінної хроматографії на іммобілізованих еуглобулінах сироватки бика [5]. З метою підтвердження пептидної природи чинника, індивідуальну фракцію препарату, отриману за допомогою високочутливої рідинної хроматографії, обробляли трипсином та проназою. Виявилось, що олігопептидний чинник втрачає активність під впливом названих ферментів, що свідчить про його пептидну природу [6]. В подальшому олігопептидний чинник піддавали гідролізу в 6М соляній кислоті і досліджували його амінокислотний склад. В складі чинника ідентифіковано такі амінокислоти в % : аспарагін - 20,2, серин - 24,3, глутамін - 26,3, треонін - 9,2, аланін - 6,8, метіонін - 7,9, гістидин - 4,6. ОЧ є диференціюючим чинником, дія якого направлена на незрілі тимоцити. Він викликає зниження проценту їх аутологічного розеткоутворення внаслідок відшарування ними рецепторних структур, які розпізнають аутологічні клітини. Відшаровані з тимоцитів, під впливом ОЧ, рецепторні структури виконують регуляторні функції. Вони стимулюють активність антитілопродуцентів селезінки, а також викликають збільшення вмісту соматотропіну в гіпофізі тимектомованих тварин [7, 8].

Останній факт слугував вагомим аргументом для з'ясування можливого впливу вілозену на соматотропну функцію гіпофізу за умов імунодефіциту. Ми дослідили вплив вілозену на динаміку росту здорових тварин, та за умов тривалого надлишку у них гідрокортизону. Було встановлено, що приріст маси тіла щурів під дією вілозену за 4 місяці при оптимальній годівлі перевищував контрольну групу на 14%. Введення гідрокортизону молодим щурам затримувало приріст маси тіла на 32%. При ін'єкціях обох препаратів, приріст живої маси тварин був на 24% меншим контролю, але на 12% більшим, ніж при введенні лише гідрокортизону. Тобто, вілозен стимулював ріст молодих щурів, а при тривалому надлишку в організмі глюкокортикоїдів дещо пом'якшував пригнічувальну їх дію на цей показник. Враховуючи це, бачилось доцільним вивчити дію вілозену на ріст дітей за умов гіперкортицизму. Під наглядом було 13 хворих дітей з наднирковою патологією та 5, які страждали від колагенозів у віці 5-16 років. Симптоми гіперкортицизму помічено на тлі тривалого прийому значних доз глюкокортикоїдних гормонів. Затримка росту становила від 2 до 6с, рентгенвік - 3-14 років. Під час нагляду за хворими було встанов-

лено, що під впливом вілозену збільшення росту становило 1-4,5 см/рік порівняно з 1 см до терапії. Дія вілозену більш чітко проявляється у хворих з недовгочасною тривалістю захворювання, відносно легкою формою гіперкортицизму та невисоким рентгенвіком. Отже, отримані дані свідчать про тісний функціональний зв'язок між імунною та ендокринною системами і, зокрема, між вилочковою залозою та гіпофізом.

Виходячи з даних про морфогенетичну активність імунної системи щодо нелімфоїдних тканин, проведено дослідження впливу Т-клітинного мітогена вілозену на відновлення функціонального стану печінки при експериментальному гепатозо-гепатиті. Попередньо було показано, що у щурів з гепатозо-гепатитом, індукованим введенням чотирихлористого вуглецю, внутрішньовенна трансплантація сингенних тимоцитів 25×10^6 на тварину, сприяє прискоренню відновлення функціонального стану печінки. Трансплантація такої ж кількості тимоцитів, стимульованих *in vitro* вілозеном (100 мкг на 10^7 клітин в 1 мл протягом 90 хв з наступним дворазовим відмиванням середовищем 199), призводить до повного відновлення секреторної та екскреторної (за даними бромсульфоталеїнової проби) функцій печінки у тварин з експериментальною гепатопатією. Одержані результати дають підставу стверджувати, що в процесах відновлення функціонального стану печінки при експериментальному гепатозо-гепатиті значна роль належить Т-лімфоцитам, а їх стимуляція Т-клітинним мітогеном примножує цей ефект. Безпосереднє введення вілозену тваринам з експериментальним гепатозо-гепатитом прискорює відновлення секреторної і екскреторної функцій печінки, сприяє нормалізації активності специфічних для патології печінки ферментів сироватки крові - аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази та лужної фосфатази [9]. Дані експериментальних досліджень були підтвержені в клініці [10].

Вивчення терапевтичних властивостей вілозену показало, що основна фармакологічна дія його полягає в пригніченні алергічних реакцій через стимуляцію Т-лімфоцитів-супресорів, що контролюють синтез антитіл-реагінів, надлишок яких викликає алергію. Тобто, вілозен відновлює фізіологічний механізм регіонального імунітету, чим вигідно відрізняється від інших протиалергійних препаратів. Слід зауважити, що при застосуванні вілозену підвищуються знижені показники клітинного імунітету (кількість Е-розеткоутворюючих клітин, в тому числі теофілінчутливих, бласттрансформація лімфоцитів, індукована фітогем-аглютиніном та конканаваліном А). Знижуються також показники активності процесу запалення, зменшується кількість еозинофілів при гіпереозинофілії. Усе це свідчить, що вілозен є найбільш ефективним при лікуванні, а ще краще, при профілактиці полінозів, що й було підтверджено клінічними випробуваннями та практикою його застосування. Значно ліпше здоров'я хворих відзначалося при застосуванні одного вілозену та в комплексі з іншими препаратами при лікуванні бронхіальної астми, проте безпосередньо вілозену не притаманна бронхолітична дія [11].

Оскільки вілозен є імуномодулятором, вельми перспективним бачиться розширення застосування його при захворюваннях, зв'язаних з необхідністю стимулювати імунний статус організму. Ініціативні дослідження показали, що препарат є ефективним при лікуванні таких захворювань, як

герпесний стоматит, дифузний токсичний зоб [12], невиношування вагітності [13], лімфолейкоз, хронічний остеомієліт, atopічний нейро-дерміт [14]. Доведена також протипроменева ефективність вілозену та медикаментозної композиції на його основі в експерименті і клініці [15]. При застосуванні вілозену побічних дій не виявлено.

Усе наведене вище дає підставу розглядати вілозен як перспективний препарат для лікування алергічних захворювань, а також імунодефіцитних станів різної етіології.

Література

1. Безвершенко И.А. Выделение лимфоцитотропных факторов тимуса и их влияние на тимocyты : Автореф. дис. д-ра мед. наук. К., 1981. 30с.
2. Безвершенко І.А., Гойдаш М.М., Премислов В.Х. Катаболізм аденолової кислоти в тимocyтах регенеруючої вилочкової залози // Укр. біохім. журн. 1989, 61, N1, 52-57.
3. Безвершенко І.А., Премислов В.Х., Селіщева М.Ю., Бойко М.Г. Внутрішньотимічна регуляція проліферації медулярних тимocyтів мишей СВА // Укр. біохім. журн. 1993, 65, N4, 103-108.
4. Безвершенко І.А., Премислов В.Х., Селіщева М.Ю., Бойко М.Г. Роль системи мітогенний чинник тимусу-гіпоксантин в регуляції проліферації зрілих тимocyтів мишей та щурів // Укр. біохім. журн. 1994, 66, N2, 89-91.
5. Безвершенко И.А., Кравчук Г.П. Применение иммобилизованных эуглобулинов для получения низкомолекулярного фактора тимуса, ускоряющего дифференцировку Т-лимфоцитов // ДАН УССР, сер.Б. 1979, 5, 369-371.
6. Безвершенко И.А., Быкова Л.М., Онищенко Л.И. Подавление взаимодействия тимocyтов с сингенными эритроцитами олигопептидным фактором тимуса // Тез.5 Респ.науч.конф. по аллергологии. К., 1983, с. 21.
7. Безвершенко И.А., Синельникова А.Л., Быкова Л.М., Бойко М.Г. Стимуляция антителогенеза рецепторными структурами тимocyтов, отделяемыми под влиянием олигопептидного фактора тимуса // Физиол. журн. 1988, 34, N3, 43-47.
8. Безвершенко І.А., Онищенко Л.І., Бикова Л.М. та ін. Участь тимocyтів у взаєминах між тимусом і гіпофізом // Фізіол. журн. 1993, 39, N2-3, 43-47.
9. Олейник Б.В. Регуляция биологической функции Т-лимфоцитов небелковым фактором лимфоидной ткани: Автореф. дис. д-ра биол. наук. К., 1989. 40с.
10. Гюллинг М.Э. Неспецифическая иммунокоррекция в комплексной терапии хронических гепатитов: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1992. 18 с.
11. Гюллинг Э.В. Клиническая эффективность вилозена //Терап. архив. 1988, 60, N3, 150-151.
12. Матяшина Г.І., Олійник В.А., Камінецька М.С. та ін. Вплив імуномодулятора вілозену на деякі показники імунітету у хворих на дифузний токсичний зоб та тиреоїдит Хашімото //Ендокринологія. К.: Здоров'я, 1992, вип.22, 59-63.
13. Квочкина О.И., Тарасюк О.Т., Горобец У.И., Каюкова Т.Н. Вилозен в комплексе иммунотерапии первичного невынашивания // Тез. докл. 9 съезда акушеров-гинекологов УССР. К., 1991, 238-239.
14. Калюжная Л.Д. Клинико-иммунологическое обоснование неспецифической иммунокоррекции atopического дерматита: Автореф. дис. д-ра мед. наук. К., 1990. 39 с.
15. Барабой В.А., Ялкуп С.І., Безвершенко І.А., та ін. Протипроменева ефективність вілозену та медикаментозної композиції на його основі в експерименті і клініці // Укр. радіол. журн. 1993, N1, 51-53.

ВИЛОЗЕН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

И.А.Безвершенко, Л.М.Быкова, М.Г.Бойко, М.М.Гойдаш, Б.В.Олейник,
Л.И.Онищенко, М.Ю.Селищева, Д.С.Сидоренко, А.Л.Синельникова
*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины,
254114 Киев*

В Институте эндокринологии и обмена веществ с тимуса крупного рогатого скота был получен препарат, фармакологическое название которого "Вилозен". В дальнейшем было выделено и охарактеризовано две составные препарата "Вилозен": непептидный и олигопептидный факторы (НФ, ОФ). НФ проявляет митогенные свойства, стимулируя кортизонрезистентные медулярные тимоциты зрелого фенотипа, а ОФ является дифференцировочным фактором, объектом действия которого являются незрелые тимоциты.

Вилозен угнетает продукцию IgE-антител, в связи с чем его было предложено как средство при лечении аллергии немедленного типа. Он ускоряет восстановление функционального состояния печени при экспериментальном гепатозо-гепатите. Инициативные исследования показали, что препарат является эффективным при лечении таких заболеваний, как герпесный стоматит, диффузный токсический зоб, невынашивание беременности, лимфолейкоз, хронический остеомиелит, atopический нейродермит.

VILOZEN IN EXPERIMENT AND CLINIC

I.A.Bezvershenko, L.M.Bykova, M.G.Boiko, M.M.Goidash, B.V.Oliynyk,
L.I.Onischenko, M.Yu.Selischeva, D.S.Sidorenko, A.L.Synelnykova
V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine

Preparation with pharmacological name "Vilozen" was obtained at the Institute of Endocrinology and Metabolism from bovine thymus. Two components of vilozen - nonpeptide and oligopeptide factors (NF and OF) - were isolated and characterized. NF is a mitogen which stimulates cortison resistant medullary thymocytes with mature phenotype, and OF is a differentiating factor which affects the immature thymocytes.

Vilozen depresses IgE production and that is why it was proposed as the drug for the treatment of immediate allergy. It accelerates the restoration of hepatic function in experimental hepatoso-hepatitis. It was also shown to be effective in treatment of such diseases as herpes stomatitis, diffuse toxic goiter, prematurity, limpholeukosis, chronic osteomyelitis, atopie neurodermitis.

Короткі повідомлення

НОЕ 901 - ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЙ АНАЛОГ ИНСУЛИНА

Р. Роскамп

Франкфурт-на-Майне, Хёхст АГ

НОЕ 901 является аналогом инсулина, отличающимся от инсулина человека двумя дополнительными остатками аргинина в положении В 31 и В 32 и заменой аспарагина глицином в положении А 21 (рис.1). Эти изменения в молекуле инсулина приводят к стабилизации гексамера и смещают изоэлектрическую точку в нейтральную область. Оба фактора дают основания ожидать пролонгированное действие НОЕ 901. Доклиническое исследование НОЕ 901 подтвердило неизменную, по сравнению с инсулином человека, иммуногенность. Слегка повышенной связи с рецептором- IgF1 противостоит неизменная, по сравнению с человеческим инсулином, кинетика ассоциации/диссоциации у рецептора инсулина. Проведенное в течение 12 мес исследование на крысах не выявило никаких признаков канцерогенности и мутагенности.

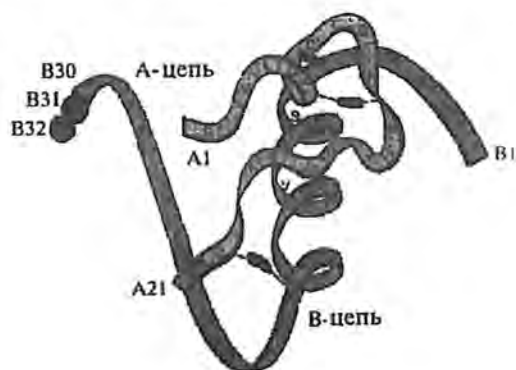


Рис.1. Структура НОЕ 901.

Клинические исследования

В приводимых ниже исследованиях применялся НОЕ 901, содержащий цинка 15 мкг/1 мл [НОЕ 901 (15)] или 80 мкг/1 мл [НОЕ 901 (80)].

а) Биологическая активность НОЕ 901

(Проф. К.Ф.Вайнгес, Гамбург-на-Сааре, Германия)

В двойном слепом рандомизированном опыте 9 здоровым взрослым ввели внутривенно по 5 ЕД НОЕ 901 (15), НОЕ 901 (80) и нормальный инсулин (моносуинсулин, НОЕ 31Н), чтобы определить биологическую активность НОЕ 901 по сравнению с инсулином человека. Установлено, что фармакокинетический (рис.2) и фармакодинамический (рис.3) эффекты сравниваемых аналогов не отличаются.

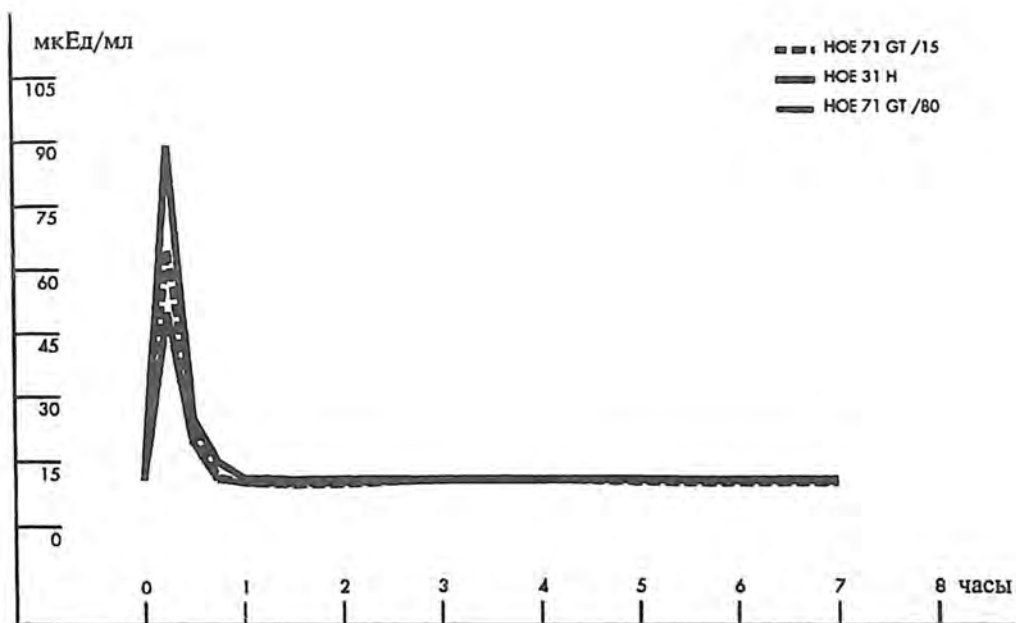


Рис. 2. Среднее содержание инсулина в плазме после инъекции (в/в введение)

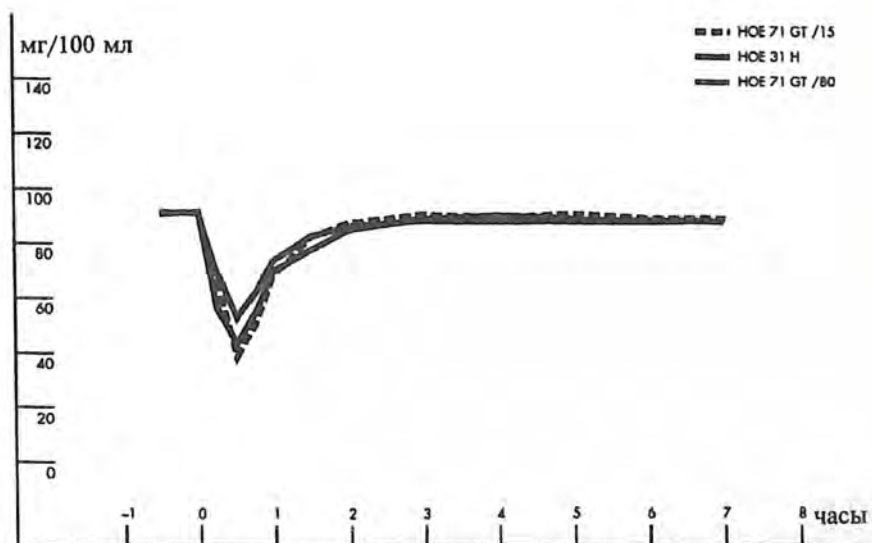


Рис. 3. Среднее содержание глюкозы в крови после инъекции (в/в введение)

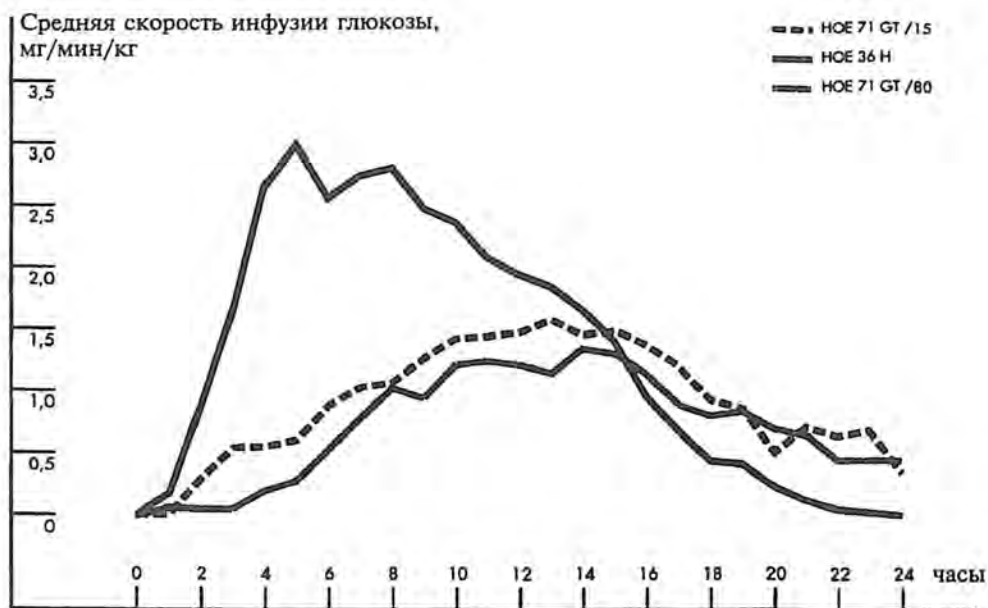


Рис. 4. Эугликемический уровень глюкозы (clamp-technique) [Dreyer M. et al., Diabetologia 1994, 37 (Suppl. 1) A 78]

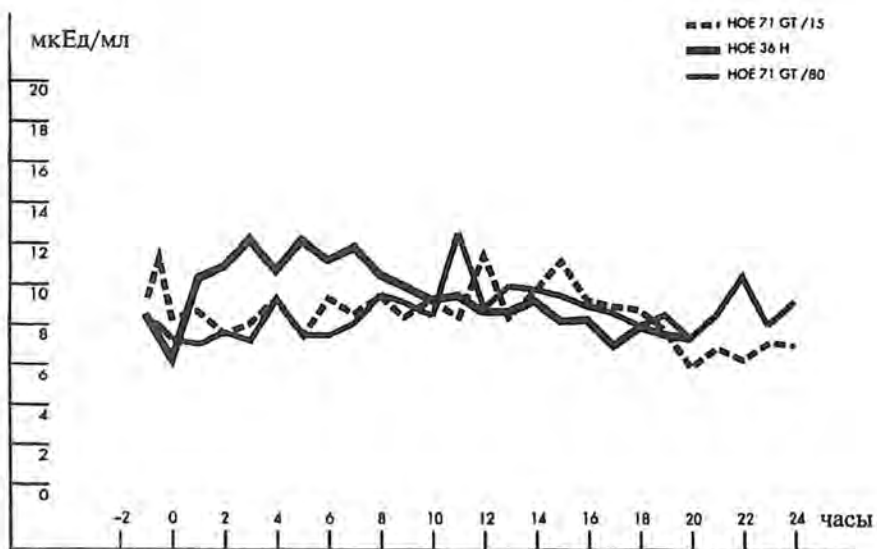


Рис. 5. Среднее содержание инсулина в плазме после инъекции; при поддержании эугликемического уровня глюкозы (clamp-technique) [Dreyer M. et al., Diabetologia 1994, 37 (Suppl. 1) A 78]

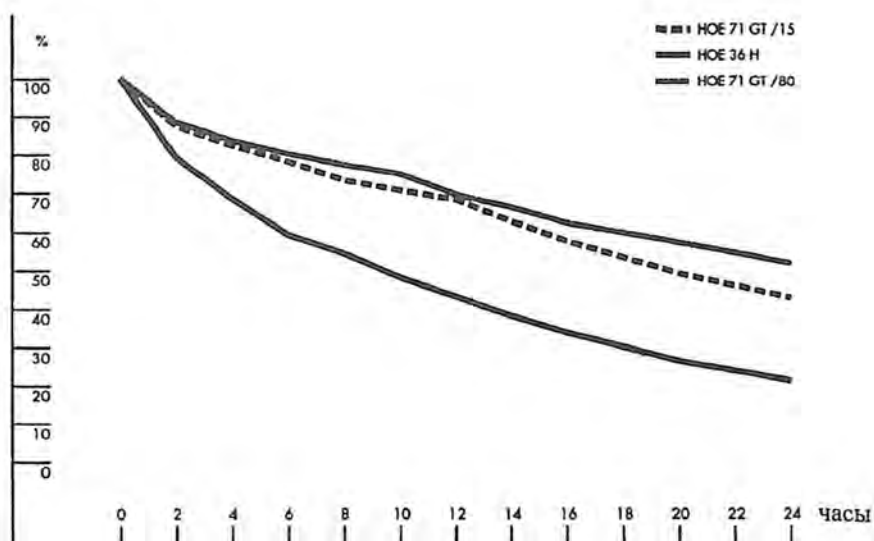


Рис. 6. Средние показатели радиоактивности после инъекции; кинетика радиоактивного поглощения [Owens D.R. et al. Diabetes 1995, 44 (Suppl. 1) A 478]

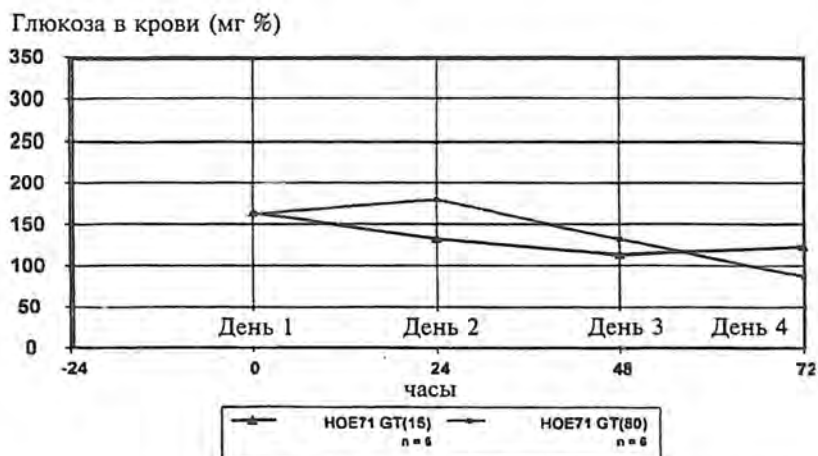


Рис. 7. Содержание глюкозы в крови натощак в 1-4 день (средний показатель).

б) Эугликемический уровень глюкозы (clamp-technique)

(Проф. М. Драйер, Гамбург, Германия)

12 здоровым пробандам мужского пола вводили подкожно по 0,2 ЕД на 1 кг массы тела НОЕ 901 (15), НОЕ 901 (80) и инсулина NPH (НОЕ 36Н) и путем поддержания постоянного эугликемического уровня измеряли скорость инфузии глюкозы (рис.4) и кинетику инсулина (рис.5). В опыте с применением НОЕ 901 отмечено менее выраженный максимум действия, более плоскую кривую и более длительное влияние, чем в опыте с применением инсулина NPH.

в) *Кинетика распределения*

(Д-р Д.Оуэнс, Кардифф, Великобритания)

12 здоровым пробандам мужского пола в трехфакторном перекрестном опыте вводили по 0,15 ЕД меченого I-125 НОЕ 901 (15), НОЕ 908 (80) и инсулина НРН (НОЕ 36Н) (рис.6). Кинетика распределения показывает явно более быструю абсорбцию от места инъекции инсулина НРН, по сравнению с НОЕ 901.

г) *Первые клинические данные*

(Проф. Виллмс, Бад Лаутерберг, Германия)

Целью первого исследования, проведенного на больных сахарным диабетом, явилось выяснение факта, покрывает ли НОЕ 901 базальную потребность в течение 24 ч и возникает ли опасность накопления после многократного его введения. Для этого 6 больным сахарным диабетом 1-го типа дополнительно к их привычным дозам моноинсулина к приемам пищи для покрытия их базальной потребности 1 раз в день на ночь назначали НОЕ 901 (15) либо НОЕ 901 (80). После четырехдневного лечения пациенты голодали в течение 24 ч, после чего исследовали уровень сахара в крови. У всех пациентов отмечался постоянный уровень сахара в крови, без возникновения гипогликемии (рис.7).

ВЫВОДЫ

НОЕ 901 имеет следующие характеристики, делающие его идеальным кандидатом для производства нового базального инсулина:

- 1) прозрачный раствор с возможно меньшей вариантностью абсорбции;
- 2) одна ежедневная инъекция покрывает потребность организма в инсулине на 24 ч;
- 3) более плоский профиль действия с меньшим числом ночных гипогликемий.

ОБЛЕГЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАБЕТИКОВ - УПРАВЛЕНИЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИЕЙ ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ СЕНСОРАМИ ГЛЮКОЗЫ

Е.Ф. Пфайффер

Институт диабета университета Улм, 89081 Улм, Германия

У всех больных сахарным диабетом отсутствует положительная обратная связь между концентрацией сахара в крови и секрецией инсулина. Это относится как к больным сахарным диабетом 1-го типа, у которых не вырабатывается и не выделяется инсулин, так и к больным сахарным диабетом 2-го типа, у которых сохранена способность вырабатывать инсулин. Естественный "сенсор глюкозы", который реагирует на рост сахара в крови после приема пищи выделением инсулина, больше своевременно не срабатывает. Из этого вытекает, что так называемую систему замкнутой петли можно восстановить только либо биологически путем пересадки поджелудочных желез или клеток панкреатических

островков, либо технически с помощью искусственной эндокринной поджелудочной железы, связывающей уровень сахара в крови с выделением инсулина. Этот прибор используется в условиях госпиталя для научно-исследовательских и терапевтических целей. Он позволяет восстановить до нормального уровня обмен глюкозы у всех больных сахарным диабетом в течение нескольких часов с помощью управляемой инсулинотерапии. Портативные инфузионные насосы инсулина работают без непрерывного замера уровня сахара в виде так называемой системы открытой петли с помощью предварительно установленных инсулиновых профилей. Традиционное периодическое определение уровня сахара в капиллярной крови не дает полной информации о состоянии этих показателей. Переносные мониторы непрерывного измерения глюкозы в венозной крови применяют для практических целей, а порой мы используем их и для научно-исследовательских целей.

Для лечения больного сахарным диабетом подходит только непрерывное измерение содержания в тканях глюкозы. Однако подкожно имплантируемые так называемые стационарные сенсоры глюкозы, основывающиеся на ферментной электро-химической технике, которую уже можно было применять на биостаторе, не срабатывают в организме человека из-за сильно выраженного ингибитора фермента глюкозо-оксидазы. Это препятствует непрерывному измерению глюкозы не только в ткани, но и в сыворотке, плазме и крови. Однако замеры уровня тканевой глюкозы не могут проводиться с применением методов разведения или разбавления, подобно биостатору или портативным сенсорам глюкозы в крови. После многих лет исследований нам приблизительно 5 лет тому назад удалось решить эту проблему путем сочетания так называемого микродиализа, который позволяет получать непрерывно тканевую глюкозу в минимальных количествах, и используемой нами ранее ферментной электро-химической техники. Таким образом обеспечивался непрерывный "он-лайн-мониторинг" глюкозы в межклеточной жидкости в околопупочной области подкожно. Показания измеряются в мин/мин и переводятся телеметрически в так называемые сахарные часы, которые выглядят и работают как обыкновенные наручные часы, передавая больному непрерывно информацию о концентрации глюкозы у него в тканях. Дополнительно эта техника обеспечивает цифровое запоминание и хранение данных, то есть позволяет вести диалог между врачом и пациентом за экраном. Эти три блока - микродиализная игла, сенсор глюкозы и действующие как индикатор "сахарные часы" - представляют собой центральные части для дальнейшего усовершенствования данной системы. Присоединяя инсулиновые насосики к уже известным ступеням, они совершенствуются до портативной искусственной поджелудочной железы. С их помощью собираются достичь предварительно окончательной цели в плане возможного уменьшения или даже предотвращения возникновения микроосложнений, проявляющихся поражением функций почек, глаз и нервной системы у инсулинозависимого больного сахарным диабетом, после того как к непрерывному контролю глюкозы можно добавить поддающуюся управлению инфузию инсулина.

УЧАСТЬ ПРОЛАКТИНУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ДІЇ ЕСТРАДІОЛУ НА КОРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ

О.І. Ковзун, О.С. Мікоша

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

Існує багато розрізненої, але переконливої інформації, яка свідчить про те, що естрогени можуть бути потенційними регуляторами функції кори надниркових залоз. Вони здатні як безпосередньо впливати на кору надниркових залоз, так і опосередковано на ефекти агоністів. Можливість прямої дії естрогенів підтверджується наявністю рецепторів цих гормонів у корі надниркових залоз [1], а також посиленням синтезу кортикостероїдів під впливом естрогенів *in vitro* [2]. Після оварієктомії в крові істотно знижуються рівень АКТГ і кортикостерону, а заміщувальне введення естрадіолу (Е2) супроводжується відновленням рівня АКТГ до контрольних величин [3], що дозволяє висловити припущення про можливість опосередкування дії естрогенів через гіпоталамус і гіпофіз.

У той же час Е2 є сильним стимулятором секреції аденогіпофізом пролактину, причому дія його може бути як прямою, так і опосередкованою через гіпоталамічні нейроендокринні центри [4]. Стає все більш очевидним, що пролактин є одним з регуляторів функції кори надниркових залоз, оскільки він здатний модулювати стероїдогенний ефект АКТГ [5-7], а також виявляє виразну проліферативну дію на кору надниркових залоз [7-9]. Питання про опосередкування пролактином дії естрогенів на кору надниркових залоз залишається нез'ясованим.

Метою досліджень було з'ясувати характер впливу Е2 у оварієктомованих щурів на біосинтез ДНК у корі надниркових залоз в нормі та в умовах гальмування секреції пролактину, що спричинене тривалим введенням парлоделу.

У дослідженнях використано оварієктомованих щурів лінії Wistar з масою тіла 150-200 г. Двобічну оварієктомію проводили під ефірним наркозом. Тварин брали в дослід через 8 тиж. після кастрації. Використовували такі експериментальні групи: тварини, що отримували ін'єкції Е2 (естрадіолу бензоат, Koch-Light, Великобританія, розчинений у сливовій олії, у дозі по 50 мкг на тварину на добу протягом 3 діб); тварини, яким протягом 4 діб згодовували парлодел (0,5 мг/100 г маси тіла в об'ємі 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду); тварини, що отримували одночасно Е2 і парлодел; тварини, яким вводили підшкірно пролактин великої рогатої худоби (Каунаський завод ендокринних препаратів, Литва, 2 МОд/100 г маси тіла в об'ємі 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду). Контрольні тварини отримували однакові об'єми сливової олії та ізотонічного розчину натрію хлориду. Тварин забивали за допомогою декапітації під ефірною анестезією через добу після останньої ін'єкції.

Із адренкортикальної тканини індивідуальних тварин на льоду готували зрізи завтовшки близько 0,5 мм. Їх промивали охолодженим середовищем 199 (Інститут поліомієліту, Росія) та переводили в нові порції середовища 199, що додатково містило 10 мМ NEPES (Calbiochem, США) та 2 мг/мл сироваткового альбуміну великої рогатої худоби (Serba, Німеччина). У пробірки вносили по 5 мкКи/мл ³H-тимідину (Ізотоп, Росія) та інкубували їх при 37° С протягом 60 хв, постійно струшуючи. Методи визначення радіоактивності та вмісту ДНК і РНК описані раніше [7]. Кількість білка визначали за методом Bradford [10]. Для статистичної обробки даних використовували t-критерій Стьюдента.

Внаслідок оварієктомії у щурів спостерігалось вірогідне зниження маси надниркових залоз порівняно з такою інтактних тварин ($48,0 \pm 2,37$; $p < 0,01$). Тридобового заміщувального введення E2 оварієктомованим тваринам було недосить для відновлення вихідної маси надниркових залоз, проте в результаті триденних ін'єкцій пролактину спостерігалось значне їх збільшення (таблиця). Одночасне введення парлоделу та E2 супроводжувалось помітним збільшенням маси надниркових залоз і відношенням маси залоз до маси тіла. Введення як E2, так і пролактину зумовило збільшення вмісту ДНК у корі надниркових залоз та вельми виражене посилення синтезу ДНК. Включення тимідину різко збільшувалось. Парлодел блокував вплив E2 як на вміст ДНК у тканині, так і на включення міченого тимідину в ДНК. Внаслідок одночасного введення E2 і парлоделу вміст РНК також істотно знижувався. Ефекти

Вплив естрадіолу, парлоделу та пролактину на вміст ДНК та РНК у тканині та включення ³H-тимідину зрізами кори надниркових залоз оварієктомованих щурів (M±m, n=6)

Показники	Контроль	Естрадіол	Парлодел	Парлодел+ естрадіол	Пролактин
Маса надниркових залоз, мг	38,7±0,7	42,3±3,7	40,7±1,5	47,3±1,7 ^{aa}	46,7±1,9 ⁺⁺
Індекс: маса залоз / маса тіла, мг/100 г	20,1±1,2	22,0±1,5	23,3±1,0	26,4±0,8 ^{#,aa}	22,2±1,0
Вміст ДНК, мкг:					
-на 100 мг сирової тканини	307±13	364±19*	329±22	290±19 ^{##}	454±44 ⁺
-на надниркову залозу	129,0±11,8	152,7±12,2	132,5±6,8	136,6±7,6	208,7±16,7 ⁺⁺
Вміст РНК, мкг:					
-на 100 мг сирової тканини	457±25	491±24	559±80	402±43 [#]	469±39
-на надниркову залозу	98,8±4,3	91,2±9,4	103,8±14,5	98,3±12,5	80,6±14,6
-РНК/ДНК	1,4±0,2	1,4±0,1	1,8±0,4	1,8±0,2	1,4±0,2
Розпадів/хв (x10⁻³):					
-на 100 мг сирової тканини	20,1±0,6	27,3±1,1 ^{**}	21,8±1,5	22,7±1,3 [#]	30,3±3,2 ⁺⁺
-на 1 мг білка	7,5±0,3	9,4±0,6 ^{**}	6,1±0,8	7,6±0,8 [#]	9,3±0,6 ⁺
-на 1 мг ДНК	62,1±4,3	75,8±4,7*	67,4±5,2	80,6±8,0	72,9±13,4

*, ** - вірогідний вплив естрадіолу; #, ## - вірогідний вплив парлоделу порівняно з показниками групи, що отримувала естрадіол; +, ++ - вірогідний вплив пролактину ($p < 0,05$; $p < 0,01$ відповідно); ^{aa} - вірогідний одночасний вплив парлоделу та естрадіолу ($p < 0,01$) за t-критерієм Стьюдента

пролактину були близькими до дії естрогенів або навіть перевищували їх. Таким чином, можна припустити, що у оварієктомованих щурів вплив естрадіолу на надниркові залози справді опосередковується пролактином. Поки що залишається нез'ясованим, чому парлодел адитивно посилює вплив E2 на масу надниркових залоз.

Опосередкування дії естрогенів пролактином може здійснюватись на рецепторному рівні. E2 є стимулятором зв'язування пролактину в печінці [11], а також у молочній залозі оварієктомованих щурів [12]. Цілком ймовірно, що зв'язування пролактину посилюється за рахунок підвищення естрадіолом його секреції, що в свою чергу призводить до аутоstimуляції пролактинових рецепторів [12].

Наведені факти дозволяють дійти висновку, що вплив естрадіолу на надниркові залози щурів, як і у випадку інших тканин, може реалізуватися через зміну секреції пролактину.

Література

1. Cutler G.B., Barnes K.M., Sauer M.A., Loriaux L. Estrogen receptor in rat adrenal gland // *Endocrinology*. 1978, **102**, 252-257.
2. Юдаев Н.А., Микоша А.С. Влияние эстрогена на биосинтез гидрокортизона надпочечниками морской свинки *in vitro* // *Биохимия*. 1963, № 3, 462-466.
3. Lesniewska B., Nowak M., Malendowicz L.K. Sex differences in adreno-cortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized and gonadal hormone replaced rats // *Horm. Metab. Res.* 1990, **22**, 378-381.
4. Shin S.H., Reifel C.W. Prolactin: biosynthesis, release and ultrastructural characteristics of lactotrophs // *The role of drugs and electrolytes in hormonogenesis*, ed. K. Fotherby et al. Berlin-New York: Walter de Gruyter, 1984, 271-293.
5. Colby H.D. Mechanism of action of prolactin on adrenocortical steroids secretion in hypophysectomized female rats // *Endocrinology*. 1979, **104**, № 5, 1261-1269.
6. Eldridge J.C., Lymangrover J.R. Prolactin stimulates and potentiates adrenal steroid secretion *in vitro* // *Horm. Res.* 1984, **20**, 252-260.
7. Sautin Yu.Yu., Chelnakova I.S., Tronko N.D., Mikosha A.S. Trophic effect and modulation of ACTH-dependent stimulation of steroidogenesis by prolactin in guinea pig adrenal cortex // *Endocr. Regul.* 1992, **26**, 35-39.
8. Mazzocchi G., Robba C., Rebuffat P., Nussdorfer G.G. Effect of prolactin administration on the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex: stereology and plasma hormone concentration // *Acta Endocrinol.* 1986, **111**, № 1, 101-105.
9. Lewinski A., Sewerynek E., Webb S. et al. Stimulatory effect of prolactin on the mitotic activity of the adrenal cortex in snell mice with hereditary dwarfism // *Res. Exp. Med.* 1988, **188**, 87-94.
10. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976, **72**, 248-254.
11. Posner B.I., Kelly P.A., Shiu R.P.C., Friesen H.G. Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: tissue distribution, species variation and characterization // *Endocrinology*. 1974, **95**, № 2, 521-531.
12. Guillaumot P., Sabbagh I., Bertrand J., Cohen H. Prolactin receptor regulation by LH in the rat mammary gland // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986, **135**, 176-183.

Замітки з практики

УДК 616.65-006.55-06:616.631.11

**АДЕНОМА ПРОСТАТИ ЯК ПРИЧИНА
РОЗВИТКУ НЕЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

Т.С. Грінченко, Т.І. Воропай, В.В. Натарова, М.О. Балюк

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 310002 Харків

Лікарям практичних закладів охорони здоров'я добре відомі причини, які призводять до розвитку нейрогенної форми нецукрового діабету, зумовленої дефіцитом вазопресину. В той же час, причини нефрогенної форми цього захворювання, при якому має місце резистентність нирок до антидіуретичних ефектів нормальної кількості вазопресину, відомі мало. Ось чому ми вважаємо за необхідне описати два випадки нефрогенного нецукрового діабету, зумовленого гіпертрофією передміхурової залози.

Хворий Д., 63 роки, поступив в клініку Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань 1.03.95 р. за направленням Дорожньої клінічної лікарні (ДКЛ) м. Харкова з діагнозом нецукрового діабету. Скаржився на сухість ротової порожнини, багаторазове сечовиділення, схуднення на 5 кг за один місяць, підвищення артеріального тиску до 200/100 мм рт.ст. (26,7/13,3 кПа). Захворювання почалося гостро 15.01.95 р. на тлі фізичного здоров'я нудотою, блюванням, спрагою, багаторазовим сечовиділенням малими порціями без ознак повного випорожнення сечового міхура, нічним нетриманням сечі. Добовий діурез збільшився до 6 л. Так як ця симптоматика зберігалась, 10.02.95 р. хворий був госпіталізований в ДКЛ де, враховуючи скарги хворого і дані аналізів про відносну щільність сечі (1005-1003), встановлено діагноз нецукрового діабету. Проведена терапія хлорпропамідом і бутадіоном ефекту не дала, хворого перевели в клініку. Уточнення анамнезу захворювання дало можливість виявити наявність аденоми простати, а також обтяжену щодо інсулінозалежного цукрового діабету спадковість. В об'єктивному статусі привертало увагу: надмірна вага тіла, незначна сухість шкіри, артеріальна гіпертензія до 235/100 - 190/100 мм рт.ст. (31,3/13,3 - 25,3/13,3 кПа), акцент другого тону на аорті, добовий діурез 3 л.

При обстеженні: клінічний аналіз крові - лейкоцити $9,2 \times 10^9$ /л, ШОЕ 12 мм/год. Клінічний аналіз сечі: відносна щільність 1007, білка немає, лейкоцити 2-4 в п/зору. Відносні коливання щільності сечі в пробі по Зимницькому від 1007 до 1009. Цукор крові 3,6 ммоль/л. Сечовина крові - 9,0 ммоль/л, креатинін крові - 124 мкмоль/л, клубочкова фільтрація - 71 мл/хв, каналцева реабсорбція - 96% , залишковий азот - 360 мг/л, холестерин - 7,1 ммоль/л, бета-ліпопротеїди - 112 од. Ультразвукове дослідження передміхурової залози: розмір 61 x 48 мм, контури бугристі, гирла сечівника розширені. Висновок уролога: аденома простати III ст. з хронічною затримкою сечі. Пробне лікування адиурекрином наслідків не дало і хворий був переведений в урологічне відділення для хірургічного лікування.

Хворий Д., 67 років. Поступив в клініку Українського НДІ фармако-терапії ендокринних захворювань 13.06.95 р. із скаргами на сухість ротової порожнини, спрагу, часте сечовиділення, запори. Був під наглядом ендокринолога з 1989 р. з приводу цукрового діабету другого типу легкої форми. Лікувався дієтою, відварами цукрознижуючих трав. Не дивлячись на те, що цукровий діабет був компенсований (глікемія становила 4,5 - 6,5 ммоль/л, в сечі цукор не визначався), хворого непокоїла спрага, добовий діурез сягав 3,0 - 3,5 л. При дослідженні сечі по Зимницькому відносна щільність сечі у всіх порціях становила 1005. Направлений в клініку з підозрою на нецукровий діабет.

При огляді: будова тіла звичайна, вага знижена, шкіра і слизові оболонки чисті, звичайної вологості. Артеріальний тиск - 170/80 - 140/80 мм рт.ст. (22,7/10,7 - 18,7/10,7 кПа), ЧСС - 72 уд/хв, діяльність серця ритмічна. Добовий діурез 2,4 - 3,0 л. Клінічний аналіз крові - гемоглобін 118 г/л, еритроцити $4,0 \times 10^{12}$ л, ШОЕ 12 мм/год. Клінічний аналіз сечі: білок - сліди, відносна щільність 1008, лейкоцити 40-60 екз. в п/зору, еритроцити вилужені 1-2 в п/зору. Коливання відносної щільності в пробі по Зимницькому - 1005-1006. У всіх порціях - аглюкозурия. Глікемічний профіль: 4,8-4,8-5,9-6,7-4,0-4,0-5,0 ммоль/л. Сечовина крові 16,3 ммоль/л, креатинін крові 176 мкмоль/л, клубочкова фільтрація 50 мл/хв, каналцева реабсорбція 97%, залишковий азот 580 мг/л. Ультразвукове дослідження: чашечко-мискові системи обох нирок розширені, деформовані. Сечовий міхур овоїдної форми, простата - 78×91 мм з екзофітним ростом, гетерогенної структури. Висновок онкоуролога: аденома простати II-III ст., вторинний гідронефроз обох нирок, хронічна ниркова недостатність. Рекомендовано переведення в урологічне відділення.

Таким чином, в даних випадках симптоми нецукрового діабету були зумовлені наявністю аденоми простати, яка призвела до резистентності нирок до антидіуретичного ефекту вазопресину. Цим пояснюється відсутність в першому випадку терапевтичного ефекту від застосування адиурекрину, а також препаратів, що стимулюють секрецію вазопресину і потенціюють його ефект (хлорпропамід, бутадіон).

Описані випадки вказують на необхідність настороженого ставлення ендокринологів при виявленні симптомів нецукрового діабету у чоловіків похилого віку в плані наявності у них аденоми простати.