

Рис. 4. Апоптоз при абдоминальной (а) и общей (б) формами ожирения.

детей, а во 2-й — у 6 (66,7%) детей. Патологически низкая (ниже 3-го центиля) и высокая (выше 97-го центиля) апоптотическая активность отмечена соответственно в 2 (22,2%) и 1 (11,1%) исследованиях только при абдоминальном типе ожирения. Сравнение данных подгрупп выявляет отсутствие патологических отклонений в числе TUNEL⁺-клеток (и в первую очередь замедленный апоптоз) при общем ожирении. При анализе показателей АИ не отмечено статистически значимых различий частоты выявляемости низких (интервал 0,1—2,5) и средних (интервал 2,6—5,0) значений в указанных подгруппах; однако высокие значения АИ (интервал 5,1—7,5) установлены только у 2 больных с абдоминальным ожирением (рис. 4).

Таким образом, проведенные исследования позволили установить различия в выраженности апоптотических процессов на фоне ожирения, которые характеризовались увеличением результатов с замедленным апоптозом адипоцитов при более выраженных формах ожирения ($p < 0,05$). Это не исключает причастности нарушения реализации запрограммированной клеточной гибели в жировой ткани к избыточному накоплению подкожного жира и прогрессированию ожирения с дальнейшей прибавкой массы тела.

Вместе с тем установлен факт ускоренного апоптоза при абдоминальном ожирении, т. е. адипоциты жировой ткани детей с абдоминальным ожирением демонстрируют ускорение реализации программы апоптоза, что, возможно, является проявлением липотоксичности при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н. А., Мазуров В. И. Ожирение. — СПб., 2003.
2. Князев Ю. А. Возрастные гормонально-метаболические нормативы: Научно-метод. пособие для педиатров и эндокринологов. — М., 1998.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. — М., 2004.
4. Ян Татонь. Ожирение. Патофизиология, диагностика, лечение. — Варшава, 1981. — С. 69—84.
5. Laura L., Xainlin Han. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100, N 6. — P. 3077—3082.
6. Roger H. Unger. // Medical Sciences. — 1999. — Vol. 96, N 5. — P. 2327—2332.
7. Roger H. Unger. // Physiol. — 2003. — Vol. 65. — P. 333—347.

Поступила 26.10.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.453-008.61-07:616.154:577.175.53

Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, Т. Н. Тодуа, Л. Я. Рожинская, Е. И. Марова

СТЕРОИДОГЕНЕЗ В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ И СЕКРЕЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ АНДРОГЕНОВ ПРИ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМЕ ИЦЕНКО—КУШИНГА

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Исследовали суточную динамику секреции дегидроэпандростерона, его сульфата и кортизола, а также их предшественников (17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и 11-дезоксикортизола) у больных с синдромом и болезнью Иценко—Кушинга. Для каждого гормона были вычислены среднесуточные концентрации в крови. Оценивали активность ферментных систем стероидогенеза по отношению среднесуточных концентраций предшественника и продукта ферментативной реакции.

Полученные результаты показывают, что для больных болезнью Иценко—Кушинга характерно образование повышенных количеств кортикостероидов (как кортизола, так и андрогенов) через Δ^2 -путь с возрастанием активности 11β -гидроксилазы и сульфатазы. У больных с синдромом Кушинга образование повышенных количеств кортизола осуществляется через Δ^4 -путь, тогда как синтез андрогенов по Δ^2 -пути минимален (вследствие снижения активности 17,20-десмолазы).

Ключевые слова: стероидогенез, болезнь Иценко—Кушинга, аденома коры надпочечников.

The daily time course of changes in the secretion of dehydroepiandrosterone, its sulfate, and cortisol, as well as their precursors (17- α -hydroxypregnenolone, 17- α -hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol) was studied in patients with Itsenko—Cushing syndrome and disease. The mean daily blood concentrations were calculated for each hormone. The activity of the enzymatic systems of steroidogenesis was estimated from the ratio of the mean daily concentrations of the precursor of an enzymatic reaction to those of its product.

The findings suggest that production of elevated concentrations of corticosteroids (both cortisol and androgens) through the Δ^2 -pathway with the enhanced activity of 11β -hydroxylase and sulfatase is characteristic of patients with Itsenko—Cushing disease. In patients with Itsenko—Cushing syndrome, the generation of higher cortisol levels is accomplished through the Δ^4 -pathway whereas the synthesis of androgens through the Δ^2 -pathway is minimal due to the decreased activity of 17,20-desmolase.

Key words: steroidogenesis, Itsenko—Cushing disease, adrenal cortical adenoma.

За последние несколько лет значительно возрос интерес к надпочечниковым андрогенам, в частности к дегидроэпиандростерону (ДЭА). Этот стероид не только является прямым предшественником биологически активных андрогенов, но и сам выполняет важные функции в организме человека. ДЭА снижает уровень холестерина в составе липопротеинов крови, улучшает обмен жиров и нормализует содержание жира в мышцах, препятствует развитию остеопороза и стимулирует иммунную систему. ДЭА является также антагонистом кортизола [2].

При гиперпластических и опухолевых процессах в коре надпочечников возрастает количество секретируемых в кровь кортикостероидов, прежде всего основного глюкокортикоида — кортизола. При этом у больных кортизолпродуцирующей аденомой коры надпочечников и АКТГ-зависимой болезнью Иценко—Кушинга (БИК) наблюдаются одни и те же клинические симптомы, обусловленные прежде всего избыточной продукцией кортизола. В то же время крайне мало известно о характере продукции андрогенов пучковой зоной коры надпочечников, хотя в последние годы интерес к изучению их секреции повысился [4, 6, 12].

Основными андрогенами, синтезируемыми в клетках пучковой зоны, являются ДЭА, ДЭА-сульфат (ДЭАС) и андростендион. В небольших количествах синтезируется и тестостерон. У здоровых людей содержание ДЭА и ДЭАС в крови начинает возрастать с началом пубертата, достигает максимальной концентрации к 30—40 годам, а затем снижается [8]. При БИК уровень ДЭАС в крови либо повышен, либо находится в пределах нормы, тогда как при опухолевом процессе в надпочечниках обнаружено снижение концентрации андрогенов в крови [1, 3, 9, 10].

Цель нашей работы — изучить характер стероидогенеза в коре надпочечников у больных БИК и аденомой коры надпочечников, а также оценить суточный ритм секреции надпочечниковых андрогенов и кортизола и их предшественников (17 α -гидроксиандростенолона — 17-PR, 17 α -гидроксиандростерона — 17-P и 11-дезоксикортизола—SR) у больных с различными формами гиперкортицизма.

Материалы и методы

Обследовано 2 группы больных с гиперкортицизмом: 1-я группа — 18 пациентов (3 мужчин и 15 женщин, средний возраст $35,3 \pm 2,6$ года) с АКТГ-

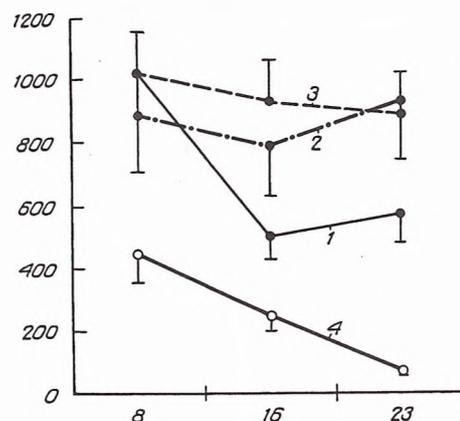


Рис. 1. Суточная динамика содержания кортизола в плазме крови при БИК, глюкостероме и у здоровых лиц.

По оси ординат — уровень кортизола (в нмоль/л), по оси абсцисс — время суток (в ч). 1 — больные БИК с сохраненным суточным ритмом секреции кортизола; 2 — больные БИК без сохранения суточного ритма секреции кортизола; 3 — больные с глюкостеромой; 4 — здоровые лица.

зависимой БИК; 2-я группа — 15 пациентов (2 мужчин и 13 женщин, средний возраст $35,1 \pm 2,7$ года) с доброкачественной аденомой коры надпочечников (синдром Кушинга — СК). Диагноз был подтвержден морфологически, масса опухолевой ткани составляла в среднем $13,7 \pm 1,3$ г.

В контрольную группу были включены 11 практически здоровых добровольцев (4 мужчин и 7 женщин, средний возраст $20,5 \pm 1,5$ года). За 18—24 ч до начала обследования они были госпитализированы в клинику Эндокринологического научного центра РАМН.

Пробы крови для гормонального анализа брали из локтевой вены в 8, 16 и 23 ч. Сыворотку и плазму крови получали стандартным методом и до определения гормонов хранили при -20°C . Концентрации кортизола, ДЭА, ДЭАС, 17-P, 17-PR и SR в плазме определяли радиоиммунологическим методом с использованием высокоспецифичных анти-сывороток [7]. Концентрацию АКТГ определяли с помощью коммерческих наборов фирмы "CIS-bio International" (Франция). Для каждого гормона вычисляли среднесуточную концентрацию (арифметическое среднее их значений в течение суток).

Обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Statistica (Statsoft Inc. 1999)" и методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

Из 18 больных БИК у 4 (23,5%) суточный ритм изменения концентраций всех исследованных гормонов был хорошо выражен: максимальный выброс в кровь наблюдался утром, а минимальный — вечером. У остальных больных уровни гормонов практически не менялись в течение суток. Следовательно, у большинства больных БИК были нарушены взаимоотношения звеньев гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников (табл. 1, рис. 1).

У всех больных БИК имели место одни и те же закономерности нарушения секреции гормонов (рис. 2): резко возрастала суточная секреция кор-

Таблица 1
Среднесуточное содержание стероидов в периферической крови при БИК, СК и у здоровых доноров ($M \pm m$)

Показатель	БИК	СК	Здоровые доноры
Кортизол, нмоль/л	731 ± 164	987 ± 127	229 ± 15
17-P, нмоль/л	$3,9 \pm 0,4$	$3,8 \pm 1,5$	$3,5 \pm 0,9$
17-PR, нмоль/л	$39,0 \pm 7,6$	$9,5 \pm 1,2$	$10,8 \pm 1,0$
SR, нмоль/л	$3,1 \pm 0,6$	$5,1 \pm 1,3$	$4,7 \pm 0,4$
ДЭА, нмоль/л	$11,8 \pm 1,8$	$17,2 \pm 4,5$	$40,2 \pm 3,4$
ДЭАС, нмоль/л	8923 ± 520	430 ± 172	2314 ± 350
АКТГ, пг/мл	$105,5 \pm 21,3$	$12,3 \pm 2,4$	$39,0 \pm 4,6$

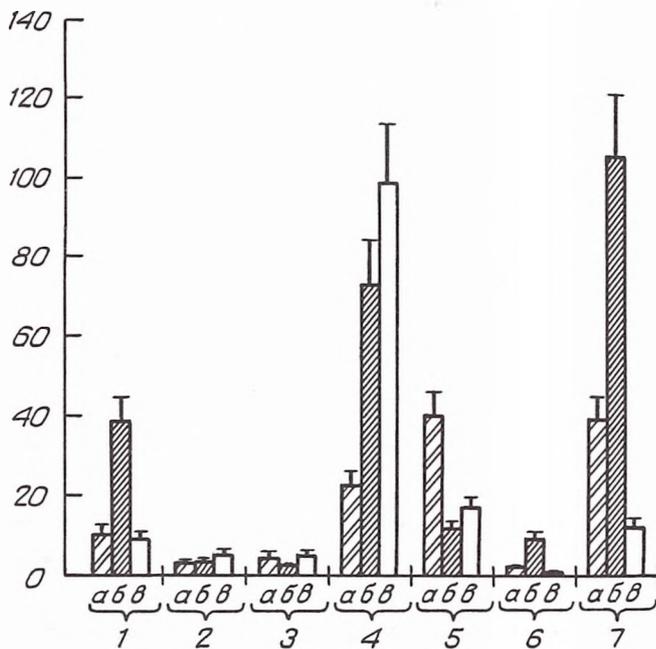


Рис. 2. Среднесуточное содержание кортикостероидов и АКТГ у здоровых лиц (а), больных БИК (б) и с глюкостеромой (в).

По оси ординат — уровень кортикостероидов (в нмоль/л, АКТГ в пг/моль), по оси абсцисс — гормоны. 1 — 17-PR, 2 — 17-P, 3 — SR, 4 — кортизол · 10, 5 — ДЭА, 6 — ДЭАС · 1000, 7 — АКТГ.

тизола, а также среднесуточные концентрации 17-PR, ДЭАС и АКТГ. Содержание SR и ДЭА было значительно снижено в течение всех суток, а уровень 17-Р практически не отличался от нормы.

У больных с СК суточная динамика всех исследованных стероидов практически отсутствовала. Среднесуточная концентрация кортизола, как и следовало ожидать, была значительно выше нормы, а содержание ДЭА и ДЭАС существенно снижалось по сравнению с нормой. Была снижена и концентрация АКТГ (см. табл. 1 и рис. 2).

Если принять среднесуточное содержание гормонов у здоровых людей за 1 (рис. 3), то становится очевидным, что при БИК секреция кортизола, 17-PR и ДЭАС возрастает в 3—4 раза. Секреция непо-

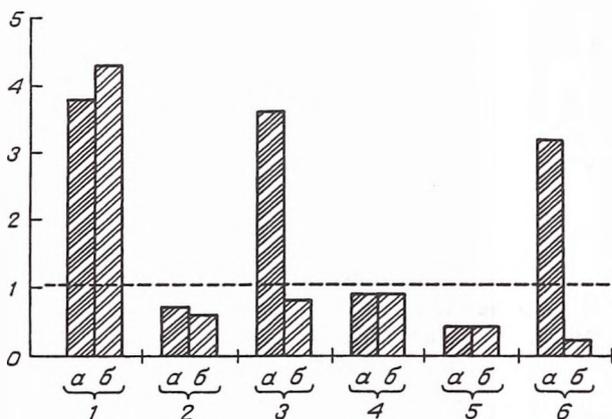


Рис. 3. Среднесуточные концентрации стероидов в периферической крови у больных БИК (а) и с глюкостеромой (б) (показатели у здоровых лиц приняты за 1).

1 — кортизол, 2 — SR, 3 — 17-PR, 4 — 17-P, 5 — ДЭА, 6 — ДЭАС.

средственных предшественника кортизола SR и свободного ДЭА, наоборот, снижается в 2—3 раза.

У больных с СК наблюдается тенденция к некоторому повышению содержания SR (на 10—20%). При этом достоверно снижены содержание АКТГ (в 4—5 раз) и уровни андрогенов надпочечникового происхождения (в 3—5 раз). Необходимо отметить, что повышение секреции кортизола при СК было более выражено, чем при БИК.

Активность ферментных систем стероидогенеза, оцениваемая по соотношению концентраций предшественника и конечного продукта реакции, представлена нами в табл. 2.

У всех больных БИК соотношение 17-Р/17-PR (активность 3β-ол-стероиддегидрогеназы) снижается в 3—4 раза по сравнению со здоровыми донорами, а соотношение SR/17-Р (активность 21-гидроксилазы) не изменяется. Соотношение кортизол/SR (активность 11β-гидроксилазы) возрастает в 4—5 раз, а соотношение ДЭАС/ДЭА (активность сульфатазы) — даже в 7—12 раз, по-видимому, за счет более быстрого превращения SR и ДЭА соответственно в кортизол и ДЭАС.

При СК наблюдали повышение соотношения кортизол/SR в 4—5 раз (активность 11β-гидроксилазы) и снижение в 2 раза соотношения ДЭА/17-PR (активность 17,20-десмолазы). Активность сульфатазы (соотношение ДЭАС/ДЭА) не изменялась, что и приводит к повышению секреции кортизола и снижению уровня андрогенов надпочечникового происхождения. Обнаружено небольшое (на 10%) повышение соотношения 17-Р/17-PR за счет некоторого снижения среднесуточного содержания 17-PR.

Обсуждение

Сравнение гиперпластических и опухолевых процессов в коре надпочечников показало, что, несмотря на некоторые общие биохимические признаки (повышение концентрации кортизола), при СК характер синтеза надпочечниковых андрогенов, как предшественников гормонов, так и конечных продуктов стероидогенеза, значительно различается.

При оценке основного направления биосинтеза главного кортикостероида — кортизола важнее всего определить соотношение среднесуточных концентраций 17-Р и 17-PR, характеризующее активность 3β-ол-стероиддегидрогеназы. Гиперплазия коры надпочечников при БИК со-

Таблица 2
Изменение соотношения среднесуточного содержания стероидов (в % к норме) в крови при БИК и СК

Соотношение уровней гормонов	БИК	СК
Кортизол/SR	344*	406*
17-Р/17-PR	-360*	111
SR/17-Р	-190	-144
ДЭА/17-PR	-770*	-194*
ДЭАС/ДЭА	948*	103

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с нормой.

проводится выраженным сдвигом биосинтеза кортизола в сторону преимущественного образования 17-PR по сравнению с 17-Р. Направление пути стероидогенеза в коре надпочечников определяется и активностью 17 α -гидроксилазы/17,20-десмолазы, которая катализирует превращение прегненолона в 17-PR или 17-гидроксилированных стероидов в ДЭА. У больных БИК соотношение ДЭА/17-PR, свидетельствующее об активности этого фермента, также снижалось. Это происходило за счет одновременного уменьшения секреции ДЭА и увеличения секреции 17-PR. Следовательно, у больных БИК имеет место явный сдвиг соотношения направлений стероидогенеза в сторону Δ^5 -пути.

Одновременно обнаружено значительное увеличение соотношения кортизол/SR и ДЭАС/ДЭА. При БИК среднесуточные концентрации продуктов вышеперечисленных реакций резко повышены, а содержание предшественников значительно снижено. Установленный факт однозначно доказывает увеличение активности ферментов, таких как 11 β -гидроксилаза и сульфатаза, при данной патологии, что согласуется с данными литературы [11]. Активность 21-гидроксилазы при БИК практически не изменяется, поскольку соотношение SR/17-Р достоверно не отличалось от нормы, хотя и имеется некоторая тенденция к снижению данного показателя.

При СК обнаружено значительное повышение среднесуточной концентрации кортизола и резкое снижение этого показателя для надпочечниковых андрогенов (ДЭА и ДЭАС). Наблюдалось повышение соотношения кортизол/SR и 17-Р/17-PR, а также снижение соотношения ДЭА/17-PR, что указывает на небольшую активацию 3 β -ол-стероиддегидрогеназы, заметную активацию 11 β -гидроксилазы и снижение активности 17,20-десмолазы. Это и приводит к повышению секреции кортизола и снижению продукции надпочечниковых андрогенов. Мы не обнаружили достоверных изменений в активности 21-гидроксилазы или 17 α -гидроксилазы, которая может усиливаться в опухолевой ткани надпочечников [5, 13].

Таким образом, некоторое снижение активности 17,20-десмолазы при СК позволяет утверждать, что синтез кортизола происходит в основном по Δ^4 -пути, тогда как образование стероидов, в том числе и надпочечниковых андрогенов, по Δ^5 -пути минимально.

Выводы

1. Для гиперплазии коры надпочечников, обусловленной повышенной секрецией АКТГ (АКТГ-зависимая БИК) характерно повышение активности ферментных систем коры надпочечников на конечных этапах биосинтеза кортикостероидов (11 β -гидроксилазы и сульфатазы) и уменьшение активности 3 β -ол-стероиддегидрогеназы и 17,20-десмолазы. Преимущественное образование кортикостероидов осуществляется через Δ^5 -путь, что проявляется повышением концентрации в периферической крови Δ^5 -стероидов (17-PR и ДЭАС) при одновременном снижении концентрации SR и свободного ДЭА.

2. Для больных с СК при неконтролируемом АКТГ биосинтезе стероидов характерно усиление шунта стероидогенеза с преобладанием Δ^4 -пути, тогда как синтез стероидов по Δ^5 -пути минимален. В результате этого образование кортизола осуществляется преимущественно через 17-Р. Для данной патологии характерно значительное повышение активности 11 β -гидроксилазы и заметное снижение активности 17,20-десмолазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. // Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
2. Гончаров Н. П., Каця Г. В., Нижник А. Н. // Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. — М., 2004.
3. Barbetta L., Dall'Asta C., Re T. et al. // Horm. Metab. Res. — 2001. — Vol. 33, N 10. — P. 596—601.
4. Cunningham S. K., McKenna T. J. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 41, N 6. — P. 795—800.
5. D'Agata R., Malozowski S., Barkan A. et al. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 386—388.
6. Feek C. M., Maraute D. J., Edwards C. R. W. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 12, N 3. — P. 597—618.
7. Goncharov N., Kolensikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Smombathely, Hungary, 1993. — P. 407—425.
8. Goncharov N. P., Katzya G. V. // The Aging Male. — 1998. — Vol. 1. — P. 200—205.
9. Klose M., Jorgensen K., Kristensen L. O. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 61, N 3. — P. 394—399.
10. Lamberton R. P., Jackson I. M. D. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 12, N 3. — P. 509—534.
11. Sasano H., Sato F., Shizawa S. et al. // Mol. Pathol. — 1995. — Vol. 8, N 9. — P. 891—896.
12. Toth M., Racz K., Varga J. et al. // 10-th International Congress of Endocrinology. — San-Francisco, 1996. — P. 3—618.
13. Ueshiba H., Shimizu Y., Hiroi N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 46, N 3. — P. 375—380.

Поступила 04.04.06