

малигнизированных тканях уменьшена по сравнению с нормальной тканью или доброкачественными опухолями, что, возможно, связано с транскрипционными механизмами.

Выводы

1. Гены обоих изоферментов 5'-дейодиназы экспрессируются в тканях тиреоидной карциномы.
2. Выявлены нарушения регуляции экспрессии гена ДИ в опухолях щитовидной железы на уровне транскрипции.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-092:612.331.018]-092.9

М. А. Орловский, Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов

ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНЫХ ВВЕДЕНИЙ ХОЛЕЦИСТОКИНИНА 26—33 НА α - И β -КЛЕТКИ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 1

Кафедра патологической физиологии (зав. — проф. Ю. М. Колесник) Запорожского государственного медицинского университета

Поступила 02.09.02

В исследованиях, проведенных на здоровых крысах и крысах с экспериментальным стрептозотоцининдуцированным сахарным диабетом типа 1, изучено влияние многократных периферических (интраперитонеальных) и центральных (интрацеребровентрикулярных) введений октапептида холецистокинина 26—33 (ХЦК-8) на функцию α - и β -клеток островков Лангерганса. Выявление инсулина в β -клетках и глюкагона в α -клетках осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции. Показано, что оба способа введения у здоровых животных приводят к угнетению секреции инсулина на фоне снижения потребления пищи. При этом центральное введение ХЦК-8 в отличие от периферического вызывает достоверный ($p < 0,05$) рост уровня гликемии и усиление продукции глюкагона в α -клетках. Введение пептида животным с диабетом, напротив, приводит к достоверному росту концентрации инсулина в крови ($p < 0,05$), снижению уровня гликемии ($p < 0,05$) и угнетению полифагии ($p < 0,01$), что связано с активацией функции β -клеток и подавлением патологически высокой активности α -клеток. Установленные факты свидетельствуют о нарушении нейроэндокринных взаимодействий при сахарном диабете и подтверждают высказанные ранее предположения о важной роли холецистокинина в патогенезе этого заболевания.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, холецистокинин, панкреатические островки, конъюнктивальные инстилляции.

The impact of multiple peripheral (intraperitoneal) and central (intracerebroventricular) administrations of cholecystokinin 26-33 (CCK-8) octapeptide on the function of α - and β -cells of the islets of Langerhans was studied in investigations made on normal rats and rats with experimental streptozotocine-induced type 1 diabetes mellitus. Insulin in β -cells and glucagon in α -cells were found by indirect immunofluorescence. Both routes of administration to normal animals were shown to lead to the suppressed secretion of insulin with decreased food intake. At the same time the central administration of CCK-8, unlike the peripheral one, caused a significant ($p < 0.05$) rise in the level of glycemia and enhanced glucagon production in α -cells, while the administrations of the peptide to diabetic animals resulted a significant increase in the blood concentration of insulin ($p < 0.05$), to the lower level of glycemia ($p < 0.05$) and to suppressed polyphagia ($p < 0.01$), which is associated with the activation of β -cell function and with the suppression of the pathologically high activity of α -cells. The established facts suggest that neuroendocrine interactions are impaired in diabetes mellitus and confirm the previously made suggestions that cholecystokinin plays an important role in the pathogenesis of this disease.

Key words: experimental diabetes mellitus, cholecystokinin, pancreatic islets, conjunctival instillations.

Исследованиями последних лет установлена важная роль одного из основных гуморальных регуляторов пищевого поведения — холецистокинина (ХЦК) — в стимуляции секреции инсулина [15, 17], а также доказано его участие в патогенезе сахарного диабета [3, 11, 16]. В настоящее время известно, что молекула ХЦК, состоящая из 58 аминокислотных остатков, после секреции подвергается ряду расщеплений с последовательным образованием различных природных фрагментов, среди которых наибольшей биологической активностью обладают тетрапептид (30—33) и октапептид (26—33) [3, 7]. Тетрапептид ХЦК (ХЦК-4) представляет собой конечный продукт процессинга ХЦК, актив-

ЛИТЕРАТУРА

1. Germain D. L. S., Galton V. A. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7, N 4. — P. 655—668.
2. Kohrle J. // *Acta Med. Austriaca*. — 1996. — Vol. 23. — P. 17—30.
3. Kohrle J. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 151. — P. 103—119.
4. Larsen P. R. // *Thyroid Int.* — 1997. — Vol. 4. — P. 8—14.
5. Salvatore D., Tu H., Harway J. W. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98, N 4. — P. 962—968.
6. Schreck R., Schnieders F., Schmutzler C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79. — P. 791—798.
7. Winzer R., Schmutzler C., Jakobs T. C. et al. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8, N 11. — P. 981—987.

ный лишь в отношении рецепторов ХЦК 2-го типа (ХЦК₂R) [6, 9, 10], в то время как октапептид ХЦК (ХЦК-8) влияет как на 1-й (ХЦК₁R), так и на 2-й тип рецепторов [3, 9, 14], являясь при этом основной секретируемой формой ХЦК в мозге [5] и в окончаниях блуждающего нерва [7]. В наших предыдущих работах показано, что развитие экспериментального сахарного диабета приводит к усилению продукции ХЦК в гипоталамусе [2], а многократное интрацеребровентрикулярное и интраперитонеальное введение ХЦК-4 крысам с диабетом ухудшает течение заболевания [1].

С целью определения роли ХЦК-8 в патогенезе сахарного диабета типа 1 мы изучили влияние мно-

гократного интрацеребровентрикулярного и интраперитонеального введения этого фрагмента пептида на эндокринную функцию поджелудочной железы в норме и при экспериментальном диабете.

Материалы и методы

Исследование проведено на 80 половозрелых крысах линии Вистар. Все животные находились на стандартном рационе питания с ежедневным измерением количества потребляемой пищи. Сахарный диабет типа 1 моделировали однократным введением стрептозотоцина ("Sigma Chemical", США) в дозе 50 мг/кг внутривентрикулярно. Для изучения влияния ХЦК-8 на α - и β -клетки островков Лангерганса использовали синтетический октапептид ХЦК 26—33 производства фирмы "Peninsula Laboratories Inc." (США). ХЦК-8 вводили ежедневно в течение 10 дней интраперитонеально (15 нмоль на 1 кг массы тела в 1 мл 0,9% раствора NaCl) и интрацеребровентрикулярно (75 пмоль на 1 кг массы тела в 3 мкл 0,9% раствора NaCl). Введение пептида крысам с диабетом начинали на 25-е сутки после инъекции стрептозотоцина, так как уже к этому сроку у животных формировались все признаки сахарного диабета [1, 4]. Для интрацеребровентрикулярных введений животным за 8 дней до начала экспериментов в правый латеральный желудочек мозга стереотаксически имплантировали стальную канюлю

[12]. Контролем служили группы животных без диабета и с диабетом без введений, а также с введениями эквивалентных количеств 0,9% раствора NaCl.

Через 24 ч после последнего введения пептида на фоне 16-часового голодания животных декапитировали под этиминаловым наркозом (40 мг/кг), быстро извлекали поджелудочную железу, которую после фиксации в жидкости Буэна и стандартной гистологической обработки заливали в парафин. Непосредственно перед забоем брали артериальную кровь для определения концентрации инсулина радиоиммунным методом с использованием набора рино-ИНС-ПГ-¹²⁵I (Институт биохимии НАН Республики Беларусь). Концентрацию глюкозы в периферической крови измеряли с помощью прибора One Touch II® ("Life Scan", "Johnson and Johnson", США) через 16 ч после последнего приема пищи до начала введений ХЦК-8, а также непосредственно перед забоем.

Идентификацию β -клеток и количественное выявление инсулина в них осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием набора фирмы "Peninsula Lab. Inc." (США) согласно прилагаемому протоколу. Для идентификации α -клеток использовали первичные мышинные моноклональные антитела к глюкагону и вторич-

Таблица 1

Потребление пищи, концентрация глюкозы и инсулина в крови у экспериментальных животных ($M \pm m$)

Животные	Потребление пищи, г на 1 кг массы тела	Уровень гликемии, ммоль/л	Концентрация инсулина в крови, нмоль/л
Интakтные крысы	179,5 $\pm$ 8,7	3,54 $\pm$ 0,23	132,4 $\pm$ 5,9
Здоровые крысы, i. p. ХЦК-8	115,4 $\pm$ 10,1*	3,52 $\pm$ 0,23	94,5 $\pm$ 9,4*
Здоровые крысы, i. c. v. ХЦК-8	135,8 $\pm$ 19,2*	4,58 $\pm$ 0,37*	80,1 $\pm$ 16,7*
Крысы с диабетом	318,6 $\pm$ 32,0*	24,94 $\pm$ 2,70*	57,0 $\pm$ 5,5*
Крысы с диабетом, i. p. ХЦК-8	283,0 $\pm$ 21,8***	7,81 $\pm$ 2,24**	92,6 $\pm$ 11,8***
Крысы с диабетом, i. c. v. ХЦК-8	204,4 $\pm$ 24,9**	14,42 $\pm$ 2,75***	92,3 $\pm$ 12,1***

Примечание. Здесь и в табл. 2: i. p. — интраперитонеальное введение, i. c. v. — интрацеребровентрикулярное введение. Звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с интактными животными, две — с животными с диабетом.

Таблица 2

Показатели α - и β -клеток островков Лангерганса у экспериментальных животных ($M \pm m$)

Животные	Число клеток в площади среза островка	Показатели иммунореактивного материала в клетке		
		площадь, мкм ²	концентрация, усл. ед.	содержание, усл. ед.
α-Клетки				
Интakтные крысы	20,92 ± 0,97	53,65 ± 0,54	3,66 ± 0,02	1143,2 ± 13,4
Здоровые крысы, i. p. ХЦК-8	20,84 ± 1,26	57,61 ± 0,56*	3,68 ± 0,02	1233,6 ± 14,2*
Здоровые крысы, i. c. v. ХЦК-8	20,53 ± 1,10	55,52 ± 0,57*	3,29 ± 0,02*	1050,7 ± 11,8*
Крысы с диабетом	25,53 ± 1,88*	78,59 ± 0,48*	3,40 ± 0,02*	1558,1 ± 10,8*
Крысы с диабетом, i. p. ХЦК-8	19,85 ± 1,58**	59,80 ± 0,74**	2,93 ± 0,02***	1026,7 ± 14,0***
Крысы с диабетом, i. c. v. ХЦК-8	17,35 ± 1,30***	54,93 ± 1,04***	2,17 ± 0,01***	713,3 ± 14,6***
β-Клетки				
Интakтные крысы	32,67 ± 2,53	85,52 ± 0,47	2,83 ± 0,01	1450,7 ± 10,3
Здоровые крысы, i. p. ХЦК-8	29,60 ± 4,27	121,89 ± 0,94*	3,65 ± 0,02*	2630,2 ± 24,9*
Здоровые крысы, i. c. v. ХЦК-8	32,26 ± 3,34	64,11 ± 0,77*	2,35 ± 0,01*	937,3 ± 13,6*
Крысы с диабетом	4,75 ± 0,31*	104,58 ± 2,14*	2,89 ± 0,05	1782,7 ± 50,1*
Крысы с диабетом, i. p. ХЦК-8	6,00 ± 0,54***	101,51 ± 2,35*	2,62 ± 0,02***	1597,2 ± 41,4***
Крысы с диабетом, i. c. v. ХЦК-8	4,41 ± 0,34*	86,61 ± 2,61**	2,56 ± 0,02***	1345,2 ± 47,4***

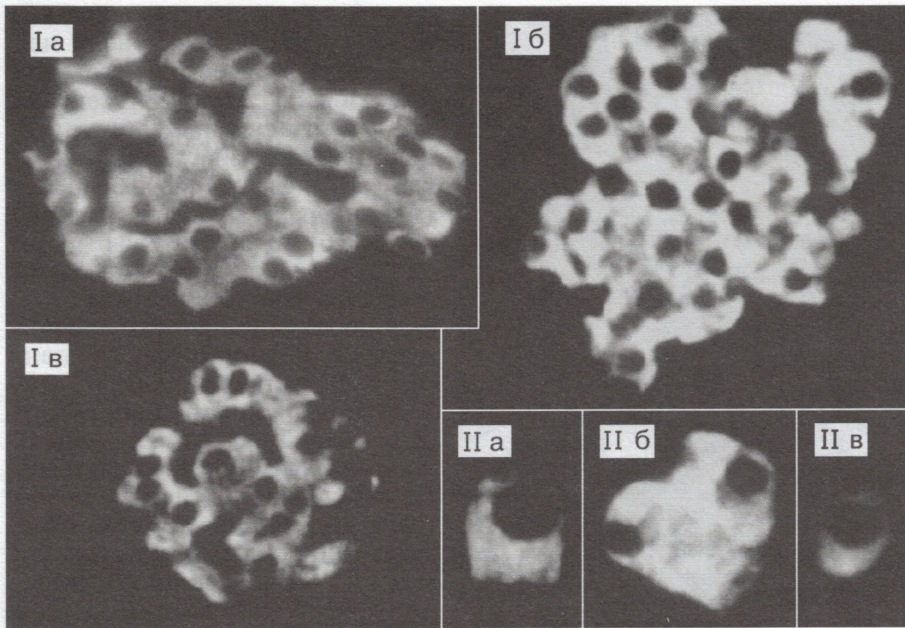


Рис. 1. β -Клетки островков Лангерганса. Непрямая реакция иммунофлюоресценции с антителами к инсулину.

a — β -клетки intactных животных; *б* — β -клетки после 10 интраперитонеальных введений ХЦК-8 нормальным животным; *в* — β -клетки после 10 интрацеребровентрикулярных введений ХЦК-8 нормальным животным. Здесь и на рис. 2: *I* — ув. 40; *II* — ув. 100.

ные кроличьи антитела к IgG мыши, конъюгированные с FITC ("Sigma Chemical", США).

Изображения островков, получаемые на микроскопе AXIOSKOP ("Zeiss", Германия), с помощью высокочувствительной видеокамеры CONU-4722 вводили в систему анализа изображений VIDAS-386 ("Kontron Elektronik", Германия). В дальнейшем с помощью специальной программы в полуавтоматическом режиме измеряли среднее количество α - и β -клеток в площади среза островка Лангерганса, а также площадь, занятую иммунореактивным к гормону материалом, концентрацию и содержание инсулина и глюкагона. Значения этих показателей использовали для оценки активности процессов синтеза и секреции гормона в клетках.

Микрофотографии получали с помощью видеопринтера CP100 ("Mitsubishi", Япония). Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что многократное интраперитонеальное и интрацеребровентрикулярное введение физиологического раствора здоровым крысам и животным с диабетом не вызывало достоверных изменений изучаемых нами показателей.

Интраперитонеальное введение ХЦК-8 в течение 10 дней вызывало

достоверное снижение потребления пищи, что сочеталось с уменьшением концентрации инсулина в сыворотке крови (табл. 1). В β -клетках достоверно увеличивались площадь, концентрация и содержание гормона (табл. 2). Это, по всей видимости, свидетельствовало о торможении секреции инсулина и накоплении его в цитоплазме β -клеток, что хорошо видно на приведенной микрофотографии (рис. 1, б). В α -клетках отмечали практически аналогичные изменения, также свидетельствующие о торможении секреции глюкагона. Достоверных изменений концентрации глюкозы в крови не отмечено.

Многочисленные интрацеребровентрикулярные введения ХЦК-8, как и интраперитонеальные введения, вызвали снижение потребления пищи, однако при этом концентрация инсулина в крови уменьшалась в большей степени, а уровень гликемии достоверно возрастал. В β -клетках происходило достоверное снижение всех изучаемых показателей, что выражалось в уменьшении площади клетки и интенсивности флюоресценции, хорошо видимых на микрофотографии (рис. 1, в). По всей видимости, причина этих изменений связана с угнетением не только секреции, но и синтеза инсулина. В α -клетках наблюдали достоверное увеличение площади и снижение концентрации глюкагона, что свидетельствовало о стимуляции его секреции и являлось причиной повышения концентрации глюкозы в крови.

В α -клетках происходило достоверное снижение всех изучаемых показателей, что выражалось в уменьшении площади клетки и интенсивности флюоресценции, хорошо видимых на микрофотографии (рис. 1, в). По всей видимости, причина этих изменений связана с угнетением не только секреции, но и синтеза инсулина. В α -клетках наблюдали достоверное увеличение площади и снижение концентрации глюкагона, что свидетельствовало о стимуляции его секреции и являлось причиной повышения концентрации глюкозы в крови.

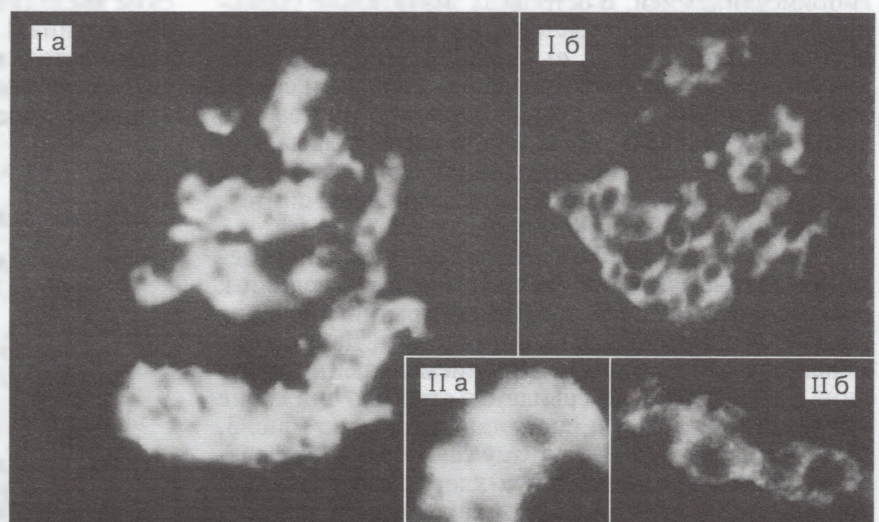


Рис. 2. α -Клетки островков Лангерганса. Непрямая реакция иммунофлюоресценции с антителами к инсулину.

a — α -клетки животных с 5-недельным сахарным диабетом; *б* — α -клетки животных с диабетом после 10 интрацеребровентрикулярных введений ХЦК-8.

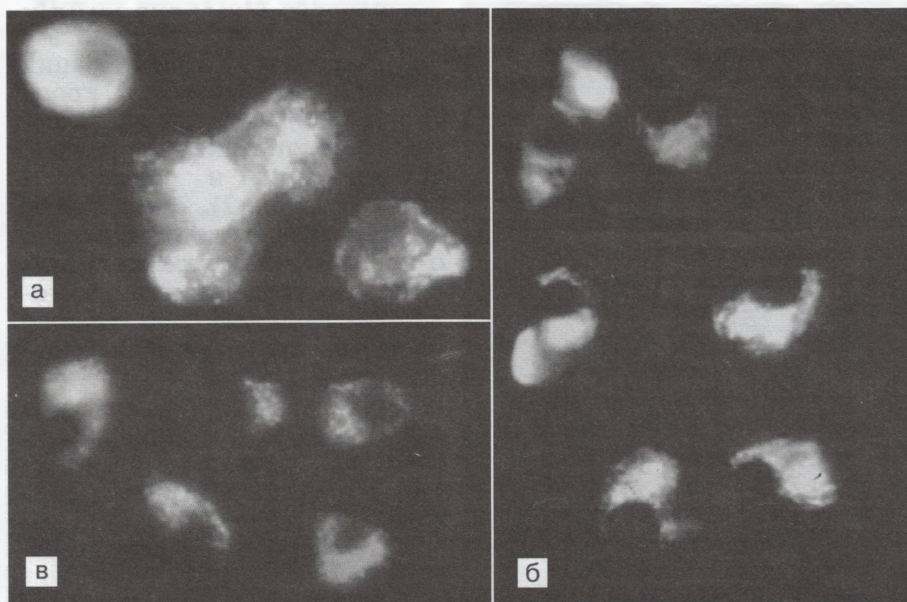


Рис. 3. β -Клетки островков Лангерганса. Непрямая реакция иммунофлюоресценции с антителами к инсулину. Ув. 100.

а — β -клетки животных с 5-недельным сахарным диабетом; *б* — β -клетки животных с диабетом после 10 интраперитонеальных введений ХЦК-8; *в* — β -клетки животных с диабетом после 10 интрацеребровентрикулярных введений ХЦК-8.

Таким образом, нами показано, что многократное введение ХЦК-8 здоровым животным в отличие от описанных в литературе стимулирующих эффектов однократного введения [13] подавляло продукцию инсулина в β -клетках, что могло быть следствием длительной анорексии [8], обусловленной влиянием изучаемого нами пептида. Кроме того, разные способы введения ХЦК-8 оказывали разнонаправленное действие на α -клетки островков Лангерганса, снижая секрецию глюкагона при периферическом введении и стимулируя — при центральном.

Развитие сахарного диабета к концу 5-й недели вызывало снижение массы тела, развитие полифагии в сочетании с гипергликемией и выраженной гипоинсулинемией. В островках значительно уменьшалось количество β -клеток и увеличивалось количество α -клеток (рис. 2, *а*). В сохранившихся β -клетках компенсаторно увеличивались площадь и содержание инсулина (рис. 3, *а*). В α -клетках достоверно возрастала площадь, содержание и снижалась концентрация глюкагона, что свидетельствовало о характерной для сахарного диабета активации синтеза и секреции глюкагона в островках Лангерганса.

При сахарном диабете интраперитонеальные введения ХЦК-8 снижали гиперфагию и приводили к достоверному увеличению концентрации инсулина в крови и снижению уровня гликемии. Данные изменения были связаны с усилением секреции инсулина в β -клетках, о чем свидетельствовало снижение в них концентрации и содержания гормона (рис. 3, *б*). В определенной мере этому также способствовало уменьшение количества α -клеток в островках и торможение в них синтеза и секреции глюкагона, что проявлялось достоверным снижением всех изучаемых показателей (рис. 2, *б*; см. табл. 2).

Центральное введение ХЦК-8 приводило к достоверному повышению концентрации инсулина в

крови, однако снижало уровень гликемии в меньшей степени, чем при периферическом введении (см. табл. 1). Данные изменения могли быть связаны со стимуляцией секреции инсулина в β -клетках (см. табл. 2), проявлявшейся уменьшением площади гормона до уровня интактных животных и снижением концентрации и содержания инсулина в них (рис. 3, *в*), а также снижением количества α -клеток в островках Лангерганса, уменьшением площади, содержания и концентрации глюкагона (рис. 2, *в*). Установленный положительный эффект мог быть также связан с угнетением потребления пищи, которое было выражено в большей степени, чем при интраперитонеальном введении ХЦК-8 (см. табл. 1).

Таким образом, многократное введение ХЦК-8 в отличие от ХЦК-4 [1] оказывало положительное влияние на течение сахарного диабета, что проявля-

лось повышением концентрации инсулина в крови, снижением уровня гликемии и угнетением полифагии. Это связано с тем, что оба способа введения активировали функцию β -клеток и подавляли патологически высокую активность α -клеток.

Выводы

1. Многократные введения ХЦК-8 оказывают влияние на функцию α - и β -клеток островков Лангерганса, что проявляется изменением площади, содержания и концентрации гормонов в них, которые зависят от способа введения пептида, а также от состояния животных.

2. Многократные центральные и периферические введения ХЦК-8 у животных с сахарным диабетом типа 1 улучшают течение заболевания, что выражается в снижении гликемии, стимуляции секреции инсулина и подавлении патологически высокой продукции глюкагона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов А. В. // Эндокринология. — 1997. — Т. 2, № 2. — С. 36—40.
2. Абрамов А. В., Колесник Ю. М., Тржецинский С. Д., Орловский М. А. // Морфология. — 1998. — Т. 144, № 6. — С. 27—31.
3. Громов Л. А. Нейропептиды. — Киев, 1992.
4. Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Траштин А. В., Тржецинский С. Д. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 42—45.
5. Adegate E. // Neuropeptides. — 1999. — Vol. 33, N 3. — P. 227—235.
6. Akiyoshi J., Moriyama T., Isogawa K. et al. // J. Neurochem. — 1996. — Vol. 66. — P. 1610—1616.
7. Chang T., Thagesen H., Lee K. Y. et al. // Regulat. Peptides. — 2000. — Vol. 87. — P. 1—7.
8. Felig P., Baxter D., Frohman L. A. Endocrinology and Metabolism. — New York, 1995.
9. Ferraro L., Beani L., Trist D. et al. // J. Neurochem. — 1999. — Vol. 73, N 5. — P. 1973—1981.

10. Fink H., Rex A., Voits M., Voigt J. P. // Exp. Brain Res. — 1998. — Vol. 123, N 1—2. — P. 77—83.
11. Miyasaka K., Ohta M., Kanai S. et al. // Pancreas. — 1996. — Vol. 12, N 4. — P. 351—356.
12. Paxinos G. B., Watson C. C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — Sydney, 1986.
13. Rodriguez-Gallardo J., Silvestre R. A., Marco J. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1999. — Vol. 23, N 8. — P. 787—792.
14. Schutte I. W., Akkermans L. M., Kroese A. B. // J. Auton. Nerv. Syst. — 1997. — Vol. 67, N 1—2. — P. 51—59.
15. Tachibana I., Akiyama T., Kanagawa K. et al. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270, N 4, Pt 1. — P. G730—G737.
16. Takiguchi S., Takata Y., Takahashi N. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 274, N 2, Pt 1. — P. E265—E270.
17. Verspohl E. J., Herrmann K. // Ibid. — 1996. — Vol. 271, N 1, Pt 1. — P. E65—E72.

Поступила 22.07.03

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.849.1.03:616.432-006.55

Е. И. Марова, Л. В. Бельченко, О. В. Манченко, Л. Е. Кирпатовская

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

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

За почти вековую историю лучевой терапии был накоплен огромный клинический опыт, основу которого составили представления экспериментальной и клинической радиобиологии. Использование энергии ионизирующих излучений с терапевтической целью явилось залогом успешного лечения ряда нейроэндокринных заболеваний опухолевого генеза. В связи с трудностями, зачастую возникающими при их хирургическом лечении, целесообразность применения методов терапевтической радиологии очевидна. Внедрение в клиническую практику прецизионной лучевой терапии привело к значительному расширению показаний к облучению гипофиза, и в этом немаловажную роль сыграли новые технологии исследования головного мозга (компьютерная томография — КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ, протонно-эмиссионная томография). Сегодня появилась реальная возможность достижения клинического эффекта нейрохирургической операции без присущего ей риска осложнений и летальных исходов. В то же время разнообразие методологических подходов к проведению радиотерапии оказывает существенное влияние на ее эффективность. В связи с этим в данной статье обобщается клинический опыт отечественных и зарубежных авторов по применению лучевой терапии в нейроэндокринологии; проводится сравнительная характеристика различных методов облучения аденом гипофиза.

Радиационно-физическая характеристика ионизирующих излучений (с кратким историческим очерком)

В период развития клинической радиологии было определено 2 основных направления в лечении аденом гипофиза: послеоперационная лучевая терапия, предложенная Gushing для профилактики рецидивов и продолженного роста нерадикально оперированных опухолей, и самостоятельное радикальное лучевое лечение, разработанное Beclere и Gramegna, проводимое с целью уменьшения гормональной гиперпродукции аденом гипофиза, прекращения их роста и резорбции опухолевой ткани.

Впервые французский радиолог Gramegna [35] применил источник рентгеновского излучения для лечения большого акромегалией методом "освещения через рот". Отечественные радиологи в 1909 г. получили удовлетворительные по тем временам результаты лечения таких больных, облучая гипофизарные аденомы через височные области.

Примерно до 20-х годов XX столетия в качестве источника ионизирующего излучения использовали рентгеновские трубки низкой энергии (80—100 кВ). Дальнейшее развитие технологий клинической радиологии (1920—1950 гг.) происходило по пути увеличения энергии квантовых ионизирующих излучений с повышением очаговых поглощенных доз. Так, применение рентгеновского излучения с граничной энергией 200 кВ или гамма-излучения ^{60}Co (1,2 МэВ) позволило значительно расширить показания к лучевой терапии и проводить облучение в более щадящих условиях. Рентгеновское излучение средних энергий (160—200 кВ), используемое в дистанционной конвенциональ-

ной рентгенотерапии, дает максимум поглощенной дозы на поверхности тела. При облучении гипофиза основная доза излучения поглощается кожей и костными структурами черепа, а из-за малой энергии фотонов возникает большое количество лучей рассеяния, что приводит к выраженной лучевой нагрузке также и на височные доли мозга. На глубине 10 см, где находится гипофиз, остается около 20% от поверхностной дозы. Учитывая все вышесказанное, понятно, что в настоящее время для радиотерапии аденом гипофиза данный метод непригоден.

Относительные глубинные дозы гамма-излучения ^{60}Co с энергией фотонов 1,17—1,38 МэВ значительно превышают таковые для рентгеновских лучей: на глубине 10 см остается не менее 50% поверхностной дозы. При этом максимум поглощения сдвигается вглубь на 0,5 см, что уменьшает облучение кожи. Более благоприятное дозное распределение гарантировано и минимальным различием величинами поглощения гамма-излучения мягкими и костными тканями.

Применение широких пучков тормозного мегавольтного излучения линейных ускорителей с энергией 20—25 МэВ позволило "сместить" максимум поглощенной дозы на глубину 4—6 см от поверхности тела. Ткани, расположенные перед этим уровнем, получают не более половины максимальной дозы. Тем не менее происходит существенное облучение нормальных тканей за "максимумом" из-за медленного спада дозы излучения. Иными словами, в данном случае лучевая нагрузка на медиобазальные отделы головного мозга по-прежнему достаточно велика, а "лучевой рейтинг" метода намного ниже, чем при использовании радиохирургических методов — протонного облучения или узкоколлимированных фотонных пучков [12, 66, 67].

В начале 1950-х годов шведский нейрохирург Ларс Лекселл (Lars Leksell) из Каролинского института в Стокгольме вместе с физиком-радиобиологом Борджем Ларссоном (Borje Larsson) разработали новый революционный метод облучения образований мозга с использованием стереотаксической рамки, иммобилизующей голову пациента и позволяющей с высокой точностью подводить к органу-мишени большие дозы радиации при минимальном влиянии на окружающие ткани [22]. Термин "радиохирургия" означает подведение энергии ионизирующего излучения любого вида за 1 сеанс, нацеленное на высокоточную и полную деструкцию выбранной мишени без значительного сопутствующего или отсроченного повреждения окружающих тканей [49]. В настоящее время в мире применяют 3 основных радиохирургических метода. Старейший из них использует энергию тяжелых заряженных частиц (например, протонов), генерируемых в больших ядерных ускорителях, созданных изначально для исследовательских целей в области ядерной физики. В России метод многопольно-конвергентного облучения гипофиза протонным пучком с бипланарной ротацией головы применяется более 20 лет [14, 17]. С 1978 г. данную методику с успехом используют для лечения гормонально-активных аденом гипофиза в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) РАМН. Сеансы облучения проводят на базе Института теоре-