

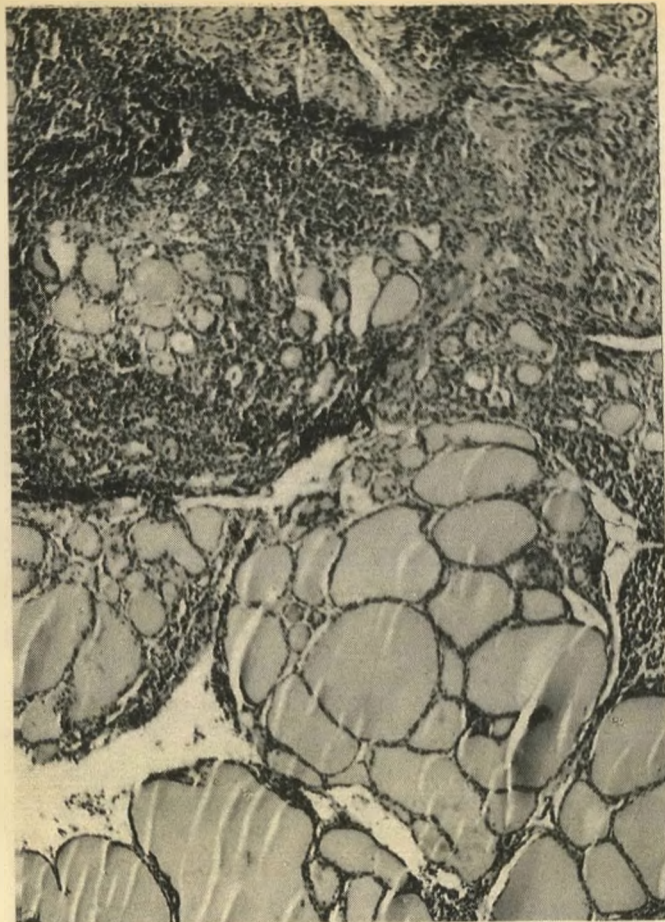


Рис. 6. Фокальные зобные изменения в сочетании с фокальным тиреоидитом.

При ретроспективном обследовании 20 больных 2-й группы, оперированных ранее по поводу многоузлового эутиреоидного зоба, которым произведена субтотальная резекция щитовидной железы в хирургическом отделении ЭНЦ РАМН, рецидив клинически не выявлен. Отсутствие рецидива подтверждено данными ультразвукового исследования. Эти больные находятся на заместительной терапии тиреоидными гормонами, получают L-тироксин в дозе 75—100 мкг.

Таким образом, анализ нашего материала свидетельствует о том, что более чем у 50 % больных с многоузловым эутиреоидным зобом вне узлов наблюдаются очаговые зобные изменения, нередко с тенденцией к узлообразованию. Частичная резекция одной или обеих долей щитовидной железы, как показывают наши данные, не является достаточным объемом операции для предотвращения рецидива заболевания. Для предотвращения развития как послеоперационного гипотиреоза, так и рецидива заболевания следует назначать больным тиреоидные гормоны (L-тироксин) в переносимых дозах.

Наши данные согласуются с результатами зарубежных авторов.

Выводы

1. В тиреоидной ткани вне узлов у 55 % больных с многоузловым эутиреоидным зобом наблюдаются очаговые зобные изменения, нередко с тенденцией к узлообразованию; подобные изменения могут быть источником рецидива заболевания.
2. Наиболее адекватным объемом оперативного вмешательства при многоузловом эутиреоидном зобе является субтотальная или предельно-субтотальная резекция одной или обеих долей щитовидной железы в зависимости от распространенности патологического процесса.
3. После оперативного лечения по поводу многоузлового эутиреоидного зоба больные нуждаются в терапии тиреоидными гормонами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зеновко Г. И. // Вестн. хир.— 1988.— Т. 140, № 3.— С. 74—76.
2. Камардин Л. Н., Бубнов А. Н., Можайский Е. Д. // Вопросы эндокринологии.— Л., 1990.— С. 135—139.
3. Мазурик М. Ф., Кузнецов А. А., Сидорова В. Д. и др. // Клин. хир.— 1981.— № 12.— С. 4—6.
4. Falchero F., Lodo N., Cananzi C. et al. // Ann. ital. Chir.— 1990.— Vol. 61, N 3.— P. 399—402.
5. Geerdsen I. P., Hee P. // Acta chir. scand.— 1982.— Vol. 148, N 3.— P. 225—227.
6. The Thyroid Gland / Ed. M. De Visscher.— New York, 1980.

Поступила 09.07.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.441-008.61-053.67-07:616.153.862.4-097

Н. А. Мкртумова, Р. М. Алексеева, Т. И. Бурая, Ю. А. Баслерова, С. И. Крайнова, В. И. Кандрор

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЛИЦ С ЮВЕНИЛЬНОЙ СТРУМОЙ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ цАМФ В ИЗОЛИРОВАННЫХ ТИРЕОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Лаборатория патофизиологии (зав.— проф. В. И. Кандрор) Эндокринологического научного центра (дир.— член-корр. РАМН, И. И. Дедов) РАМН, Москва

Ювенильная струма (ЮС) — увеличение размеров щитовидной железы у детей пубертатного возраста — привлекает особое внимание как в силу своей распространенности, так и из-за неясности патогенеза [4]. На аутоиммунный генез ЮС могут указывать данные о наличии у ряда

лиц с ЮС хронического лимфоцитарного тиреоидита, а у большинства из них — аутоантител к различным тиреоидным антигенам [4, 8, 10].

Среди тиреоидных аутоантител, идентифицированных в настоящее время, существенная роль отводится тиреоблокирующим антителам (ТБА),

которые аналогично тиреостимулирующим присутствуют во фракции IgG сыворотки крови и взаимодействуют с рецепторами ТТГ на поверхностной мембране тиреоцитов [11, 13]. Однако в отличие от тиреостимулирующих антител при связывании ТБА с рецепторами ТТГ уровень цАМФ в тиреоцитах (равно как и другие показатели функции щитовидной железы) не возрастает. Напротив, эти антитела блокируют стимулирующее действие ТТГ на содержание цАМФ в клетках щитовидной железы. Присутствие ТБА в сыворотке указывает, как правило, на наличие или возможность развития гипотиреоза [12, 16]. С этих позиций существенный интерес представляет исследование влияния IgG, выделенных из сыворотки крови лиц с ЮС, на процесс инициации биосинтеза тиреоидных гормонов — накопление цАМФ в тиреоцитах.

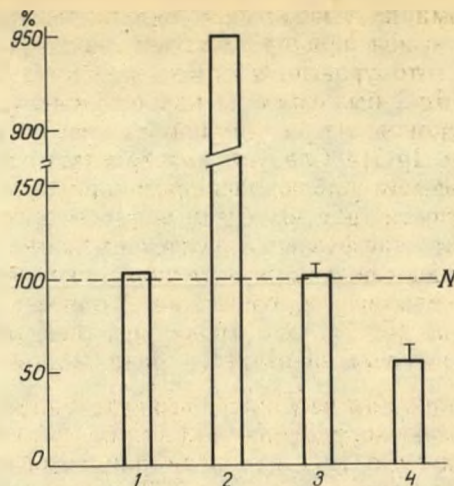
Материалы и методы

Обследовали 19 детей (3 мальчика и 16 девочек) в возрасте 10—15 лет с диффузным эутиреоидным увеличением щитовидной железы I—II степени. У всех обследованных струма впервые была выявлена в пре- или пубертатном возрасте. Клинические признаки нарушения тиреоидной функции отсутствовали. Лечение до обследования не проводилось. У всех пациентов исследовали характер и степень увеличения щитовидной железы (по данным ультразвукового сканирования на приборе Аллока-25), определяли уровень тиреоидных гормонов и ТТГ (радиоиммунологический анализ), и проводили пробу с ТРГ (200 мкг рифотироина внутривенно). Из взятой натощак крови получали сыворотку, из которой сульфатом аммония [17] осаждали фракцию IgG. Влияние этой фракции на уровень цАМФ исследовали на первичной культуре тиреоцитов человека, изолированных из околоушной ткани у лиц с эутиреоидным зобом (операционный материал), с помощью ранее описанного метода [6]. Для определения цАМФ использовали наборы ^{125}I -cAMP-RIA (ЧР). Контролем служили IgG, выделенные из сыворотки 9 здоровых доноров в возрасте до 30 лет. Предварительная проверка показала отсутствие в этих препаратах цАМФ-генерирующей активности. Пригодность клеточных культур для эксперимента проверяли по их способности реагировать приростом уровня цАМФ на добавление определенных количеств ТТГ. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от общепринятого способа определения ТБА (по степени снижения эффекта добавленного ТТГ) мы оценивали действие исследуемых IgG по отношению к эффекту контрольных иммуноглобулинов. Это позволяло избежать влияния анти-ТТГ-антител, присутствие которых в испытуемых препаратах IgG нельзя исключить априорно. Такой подход дает возможность обойтись без дополнительных проверочных экспериментов. Полученные результаты выражали в процентах от эффекта контрольных IgG и обрабатывали статистически [9].

Результаты и их обсуждение

Клинико-диагностическое обследование пациентов с ЮС обнаружило у 4 из них признаки аутоиммунного тиреоидита. При ультразвуковом сканировании щитовидной железы выявлялось чередование зон повышенной и пониженной эхогенности. У остальных 15 детей имелась диффузно увеличенная щитовидная железа мягкой консистенции с гомогенной эхоструктурой.

При оценке тиреоидного статуса пациентов по уровню T_4 и T_3 в сыворотке были найдены нормальные показатели: T_4 — $117,5 \pm 25,7$ нмоль/л, T_3 — $1,51 \pm 0,3$ нмоль/л. Тем не менее у отдельных лиц выявлялся умеренно низкий уровень тиреоидных гормонов. Более чувствительный показатель общего тиреоидного статуса — содержание ТТГ в сыворотке крови — в среднем также не превы-



Влияние иммуноглобулинов из сыворотки крови на уровень цАМФ (в %) в первичной культуре тиреоцитов человека.

1 — двухчасовая инкубация клеток в отсутствие иммуноглобулинов и ТТГ; 2 — то же в присутствии 100 мкЕД бТТГ (1 и 2 — средние данные параллельных определений в одном из типичных экспериментов); 3 — то же в присутствии IgG, выделенных из сыворотки крови 9 здоровых доноров ($M \pm m$); 4 — то же в присутствии IgG, выделенных из сыворотки крови лиц с ЮС ($M \pm m$). N — норма.

шал нормальной величины, составляя 2,4 мЕД/л. Однако у 3 пациентов уровень ТТГ приближался к верхней границе возрастной нормы, а еще у 3 пациентов превышал ее, доходя до 8,6 мЕД/л. 14 детям проводили пробу с ТРГ, которая у 6 из них показала гиперергическую реакцию ТТГ (более 25 мЕД/л), характерную для скрытого гипотиреоза.

Таким образом, можно констатировать, очевидно, что ЮС в отсутствие явных клинических признаков гипотиреоза характеризуется все же некоторым понижением функции щитовидной железы. Целесообразно отметить в данной связи, что ранее проведенные длительные (10 лет и более) динамические наблюдения за пациентами с ЮС позволили выявить у 36 % из них развитие аутоиммунного тиреоидита с отчетливым снижением тиреоидного статуса (повышение уровня ТТГ в сыворотке крови). Полученные результаты дают основание для включения детей с ЮС в группу риска развития гипотиреоза. Данные литературы [8] также указывают на определенные признаки развития гипотиреоза у детей с гиперплазией щитовидной железы. У таких детей находят, в частности, увеличение длительности ахиллова рефлекса [1], которое является одним из наиболее ранних и чувствительных признаков гипотиреоза [2].

Результаты исследования действия IgG из сыворотки пациентов на уровень цАМФ в изолированных тиреоцитах приведены на рисунке. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень цАМФ в тиреоидных клетках под действием IgG из крови детей с ЮС оказывается существенно ($p < 0,001$) ниже, чем под действием контрольных IgG. Если в последнем случае этот уровень колебался от 78 до 112 % от средней величины, принимаемой за 100 %, то в присутствии IgG из крови пациентов с ЮС он находился в пределах 23—82 % от контроля, составляя в среднем всего 55 %. Иными словами, мы наблюдали отчетливое снижение уровня цАМФ в тиреоцитах, индуцируемое иммуноглобулинами, выде-

ленными из сыворотки крови пациентов с ЮС. Этот вывод приобретает тем большую очевидность, что уровень цАМФ в пробах с контрольными IgG был даже несколько ниже базального его уровня (т. е. в пробах без добавления любых IgG). Следует подчеркнуть, что подобный эффект наблюдался нами при исследовании активности IgG, выделенных из сывороток крови больных диффузным токсическим зобом, которые длительно получали анти тиреоидные препараты и находились в состоянии ятрогенного гипотиреоза [5, 7]. Это может подтверждать роль ТБА в генезе гипотиреоза различной этиологии.

Однако нам не удалось выявить сколько-нибудь значимую корреляцию между тиреоблокирующей активностью IgG из крови пациентов с ЮС, с одной стороны, и уровнем ТТГ в сыворотке крови или размерами струмы, с другой. Последние два параметра не коррелировали также друг с другом. Эти данные тем не менее не должны вуалировать основной результат настоящего исследования: у лиц с ЮС в сыворотке крови присутствуют факторы (осаждаемые во фракции антител — IgG), которые снижают уровень цАМФ в изолированных тиреоцитах и, следовательно, могут тормозить продукцию тиреоидных гормонов, тенденцию к чему обнаруживают гормональные исследования.

По аналогии со спорадическим или эндемическим эутиреоидным зобом логично связать увеличение массы щитовидной железы при ЮС с наличием фактора(ов), препятствующего осуществлению нормальной тиреоидной функции (будь то дефицит йода, недостаточность ферментов синтеза тироксина или, как в данном случае, присутствие в крови ТБА). Общепринятая схема развития зоба при этом сводится к тому, что возникающая тенденция к гипотиреозу обуславливает усиление продукции гипофизарного ТТГ, что приводит к гиперплазии ткани щитовидной железы и восстанавливает эутиреоз. То обстоятельство, что далеко не у всех больных зобом удается обнаружить повышенный уровень ТТГ в крови, объясняется обычно запаздыванием регрессии зоба по отношению к нормализации уровня ТТГ или колебаниями выбросов ТТГ во времени. Альтернативная точка зрения сводится к тому, что увеличение массы щитовидной железы при простом зобе связано не с ТТГ (т. е. не с тенденцией к гипотиреозу), а с действием иных ростовых факторов, в том числе специфических аутоантител, стимулирующих рост тиреоидной паренхимы и не влияющих на продукцию тиреоидных гормонов [14]. Учитывая доказанный факт одновременного присутствия антител к различным тиреоидным (и даже нетиреоидным) антигенам в крови больных с аутоиммунной тиреоидной патологией [15], можно было бы допустить, что в патогенезе ЮС действительно принимают участие ростстимулирующие антитела, наличие которых неоднократно констатировалось при различных аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы [3, 18]. В таком случае ТБА могли бы служить простым маркером присутствия у пациентов ростстимулирующих аутоантител, а отнюдь не фактором патогенеза ЮС. Однако отмеченная у обследованных лиц тенденция к гипотиреозу не позволяет исключить физиологического эффекта ТБА

in vivo и соответственно значения ТТГ в наблюдаемой гиперплазии щитовидной железы.

С другой стороны, такая трактовка противоречит допущению о том, что ТБА блокируют рецепторы ТТГ на поверхности тиреоцитов, препятствуя проявлению его действия на щитовидную железу. Этот вопрос требует дальнейших исследований. Задача настоящего сообщения — привлечь внимание к возможному значению аутоиммунных механизмов в патогенезе ЮС.

Выводы

1. У значительного числа лиц с ЮС обнаруживаются признаки явного или скрытого гипотиреоза.
2. У лиц с ЮС в сыворотке крови присутствуют иммуноглобулины, снижающие уровень цАМФ в изолированных тиреоцитах человека.
3. Корреляция между активностью этих иммуноглобулинов, с одной стороны, и уровнем ТТГ в крови или размерами струмы, с другой, отсутствует.
4. В патогенезе ЮС принимают участие аутоиммунные механизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зельцер М. Е., Базарбекова Р. Б., Курманова А. К. и др. // Пробл. эндокринол.— 1992.— № 4.— С. 27—28.
2. Ибрагим М. Д., Лазарева С. П., Кандрор В. И. // Там же.— 1986.— № 4.— С. 18—20.
3. Кандрор В. И. // Там же.— 1988.— № 1.— С. 34—40.
4. Касаткина Э. П., Соколовская В. Н., Ибрагимов Г. В. и др. // Там же.— 1986.— № 2.— С. 9—12.
5. Мкртумова Н. А., Александрова Г. Ф., Баслерова Ю. А. и др. // Там же.— 1987.— № 6.— С. 15—17.
6. Мкртумова Н. А., Крайнова С. И., Свириденко Н. Ю. и др. // Там же.— 1991.— № 3.— С. 12—15.
7. Свириденко Н. Ю., Мкртумова Н. А., Крайнова С. И. и др. // Там же.— № 1.— С. 15—17.
8. Соколовская В. Н. Ювенильное увеличение щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.
9. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.— М., 1975.
10. Филиппова Н. В. // Пробл. эндокринол.— 1992.— № 4.— С. 15—28.
11. Akamizu T., Saji M., Ikuyma S. et al. // Clin. Endocr.— 1991.— Vol. 97.— P. 153—159.
12. Chiovato L., Vitti P., Santini F. et al. // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 71.— P. 40—45.
13. Endo K., Kasagi K., Konishi Y. et al. // Ibid.— 1978.— Vol. 46.— P. 734—739.
14. Growth Regulation of Thyroid Gland and Thyroid Tumors / Eds. P. E. Goretzki, H. D. Röher.— Basel, 1989.
15. Kandrор V. I., Krjukova I. V., Mkrтumova N. A. et al. // Constituent Congress of International Society for Pathophysiology.— Moscow, 1991.— P. 209—210.
16. Kasagi K., Takeda R., Goshi K. et al. // Clin. Endocr.— 1990.— Vol. 32.— P. 253—260.
17. Smith B., Hall R. // Meth. Enzymol.— 1981.— Vol. 74.— P. 405—420.
18. Smith P. P. A., McMillan N. M. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1986.— Vol. 111.— P. 321.

Поступила 05.04.93

N. A. Mkrтumova, R. M. Alexeyeva, T. I. Buraya, Yu. A. Baslerova, S. I. Krainova, V. I. Kandrор — BLOOD SERUM IMMUNOGLOBULINS OF PATIENTS WITH JUVENILE STRUMA REDUCE cAMP LEVEL OF ISOLATED HUMAN THYROCYTES

Summary. Clinicohormonal examinations of 19 patients with juvenile struma revealed in many of them signs of latent hypothyrosis (increased age-specific level of blood serum TTH level and hyperergic reaction to TRH). Incubation of thyrocytes isolated from perinodular tissue of patients with euthyroid

nodular goiter with IgG isolated from the blood serum of patients with juvenile struma resulted in a reliably lower content of cAMP in the cells than after thyrocyte incubation with IgG isolated from the blood serum of 9 healthy donors. This is indicative of the presence of thyroblocking antibodies in the blood serum of patients with juvenile struma.

Though no correlation could be traced between the tested immunoglobulin activity, on the one hand, and blood serum TTH level and struma size, on the other, one may propose a contribution of thyroblocking antibodies to the pathogenesis of juvenile struma.

© Г. Г. ДОЛЯН, А. А. МАРТИРОСЯН, 1994

УДК 616.164:577.175.62]-008.61-055.2-07

Г. Г. Долян, А. А. Мартиросян

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕСТОСТЕРОН-ПРОПИОНАТА И МЕТИЛТЕСТОСТЕРОНА В КУЛЬТУРЕ ЛИМФОЦИТОВ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Армянский НИЦ по охране здоровья матери и ребенка (дир.— проф. К. Б. Акунц), Ереван

Андрогены необходимы для развития репродуктивной функции женщин и поддержания гормонального гомеостаза, они принимают активное участие в циклической продукции гормонов и являются непосредственными предшественниками женских половых гормонов. Поэтому нарушение биосинтеза и метаболизма андрогенов оказывает длительное воздействие на женский организм [4]. С каждым годом наши познания в понимании биологической активности андрогенов в женском организме расширяются. Но вместе с тем интимные механизмы андрогенной активности гормонов остаются пока недостаточно раскрытыми. Особый интерес представляют случаи гиперандрогении у женщин, являющиеся уникальной моделью для изучения патологического воздействия избытка андрогенов на женский организм. Несмотря на то что в литературе имеются сообщения об участии наследственных факторов в развитии гиперандрогении [1—3], на сегодняшний день не изучено воздействие эндогенных и экзогенных андрогенов на культуру лимфоцитов женщин.

Целью нашей работы явилось изучение влияния различных концентраций андрогенных препаратов (тестостерон-пропионата и метилтестостерона) на культуру лимфоцитов здоровых женщин и женщин, страдающих гиперандрогенией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 5 здоровых женщин (1-я группа) и 10 женщин, страдающих гиперандрогенией (2-я группа), в возрасте от 28 до 35 лет. Лимфоциты периферической крови культивировали по общепринятому методу D. Hangerford [5]. Культуру фиксировали на 76-м часу культивирования. Использовали шесть концентраций тестостерон-пропионата (от 0,5 до 0,001 %) и четыре концентрации метилтестостерона (от 0,2 до 0,001 %), которыми обрабатывали культуру лимфоцитов человека на 52-м часу культивирования (эксперимент проведен у всех 15 обследованных).

При проведении цитогенетического анализа учитывали следующие показатели: количество aberrантных метафаз в процентах, общее число разрывов, число одиночных и парных разрывов на 100 клеток.

Просмотрено 6792 метафазы. Проведен статистический анализ полученных результатов с применением критерия соответствия χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования позволили констатировать сравнительно высокую aberrантность метафаз, общего числа разрывов и парных раз-

рывов у женщин 2-й группы (см. таблицу), что указывает на неблагоприятное воздействие эндогенных андрогенов при гиперандрогении.

При изучении воздействия различных концентраций тестостерон-пропионата на культуру лимфоцитов женщин 1-й и 2-й групп удалось установить, что число хромосомных aberrаций повышается с возрастанием концентрации тестостерон-пропионата в обеих группах. При этом частота возникновения хромосомных aberrаций у здоровых женщин статистически достоверно повышена лишь при воздействии концентрации тестостерон-пропионата 0,5 % ($p < 0,05$). У женщин же 2-й группы из шести исследованных концентраций гормона три вызывают статистически достоверное возрастание общего числа разрывов хромосом на 100 клеток ($p < 0,05$).

Кроме того, отмечено, что тестостерон-пропионат индуцирует статистически достоверное повышение частоты разрывов хромосом у больных женщин по сравнению со здоровыми лицами лишь при его воздействии в двух исследованных концентрациях — 0,1 и 0,01 %.

Проведенные исследования показали, что при воздействии всех концентраций тестостерон-пропионата происходит увеличение доли парных разрывов в общем числе разрывов в хромосомах лимфоцитов женщин обеих исследованных групп. При этом у женщин 2-й группы этот показатель более высок по сравнению с женщинами 1-й группы.

Особый интерес представляет воздействие различных концентраций метилтестостерона на культуру лимфоцитов женщин исследуемых групп (см. таблицу).

Из таблицы видно, что как у здоровых, так и у страдающих гиперандрогенией женщин при воздействии всех четырех концентраций метилтестостерона не выявлено статистически достоверного различия количества aberrантных метафаз. Снижение концентрации метилтестостерона сопровождается понижением хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов женщин 1-й и 2-й групп. Сравнение использования различных концентраций метилтестостерона выявило наибольшую цитогенетическую активность при воздействии 0,2 % концентрации.

При исследовании типов хромосомных aberrаций, индуцированных метилтестостероном, наблюдается сходная картина. В основном, в общем