

5'-фланкирующей области гена, гиперметируются при раке щитовидной железы, в то время как при диффузном токсическом зобе наблюдается недометилование этих сайтов.

Участие метилирования ДНК в регуляции экспрессии гена ТГ подтверждено в работе F. Libert и G. Vassart [3]. Авторы определяли характер метилирования 5'-концевой области гена ТГ человека в различных тканях. В щитовидной железе 1 из 4 HpaII — MspI-сайтов найден в этой области, 3 сайта были неметилованы, тогда как в печени, слюнных железах и сперме наблюдали метилирование всех 4 сайтов. Следовательно, такое деметилирование коррелирует с экспрессией гена ТГ. Показано, что степень метилирования 5'-конца гена ТГ, по-видимому, отражает активность гена во взрослых соматических тканях.

Деметилирование гена является сигналом, детерминирующим возможность его экспрессии. В целом ясно, что это относится главным образом к состоянию 5'-области гена. Данные о роли недометилированности остальных частей гена пока отрывочны. Можно допустить, что изменение метилирования 5'-области гена ТГ является важным, так как контролирует какие-то факторы транскрипции гена в его активации, являющиеся об- щими для всех генов.

При изучении взаимосвязи экспрессии гена ТГ и его метилирования показано, что чувствительные к метилированию сайты, расположенные в 5'-фланкирующей области гена, гиперметируются при раке щитовидной железы, в то время как при диффузном токсическом зобе наблюдается недометилование этих сайтов.

Выводы

1. Блокирование синтеза ТГ при раке щитовидной железы происходит при метилировании.
2. При раке щитовидной железы наблюдается гиперметилование 5'-фланкирующей области гена ТГ, т. е. между экспрессией гена и его метилированием существует обратная корреляция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадырова Д. А., Атаханова Б. А., Туракулов Я. Х., Шипицына Г. И. // Молекул. биол. — 1989. — Т. 23, № 4. — С. 1101—1106.
2. Шипицына Г. И., Луц М. Г., Шифтер К. А. и др. // Генетика. — 1980. — Т. 16, № 1. — С. 78—85.
3. Libert F., Vassart G. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1986. — Vol. 134. — P. 1109—1116.
4. Southern K. M. // J. Mol. Biol. — 1973. — Vol. 98. — P. 509—517.

Поступила 03.09.98

© И. М. БАГЕЛЬ. 1999
УДК 616.441-008.64-074-092.9

И. М. Багель

ВЛИЯНИЕ МЕРКАЗОЛИЛА И ТИРЕОПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ НА СВОЙСТВА Ca^{2+} -АТФазы САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

Лаборатория эндокринологии (зав. — канд. мед. наук И. М. Багель) Института радиобиологии (дир. — акад. НАН Республики Беларусь Е. Ф. Конопля) НАН Республики Беларусь, Минск

В эксперименте на крысах изучены кинетические и термодинамические свойства Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума (СР) скелетной мышцы после тиреопаратиреоидэктомии, а также гипофункции щитовидной железы (ЩЖ), вызванной мерказолилом (10 мг/кг) с определением уровня кальцитонина и тироксина в сыворотке крови. Установлено, что удаление ЩЖ и паратиреоидных желез приводит к достоверному снижению V_{max} в ранние сроки (3-и сутки) и уменьшению K_a к концу эксперимента (30-е сутки), а также к изменению термодинамических характеристик Ca^{2+} -АТФазы, свидетельствующему об изменениях в белковой фазе мембран СР. Применение мерказолила характеризуется увеличением V_{max} (3-и сутки) и снижением K_a (30-е сутки), а также изменением термодинамических свойств фермента. Гипофункция ЩЖ сопровождается снижением уровня тироксина и кальцитонина в сыворотке крови.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что нарушение функции ЩЖ и паратиреоидных желез сопровождается изменением структурно-функциональных свойств Ca^{2+} -АТФазы СР.

The kinetic and thermodynamic properties of Ca^{2+} -ATPase of the skeletal muscle sarcoplasmic reticulum (SR) are studied in rats subjected to thyroparathyroidectomy and in rats with thyroid hypofunction induced by mercaptozyl (10 mg/kg). The studies included measurements of the blood serum calcitonin and thyroxin.

Removal of the thyroid and parathyroid glands led to an early (in 3 days) significant decrease of V_{max} and a drop of Ca by the end of experiment (30 days) and altered the thermodynamic characteristics of Ca^{2+} -ATPase, which indicated changes in the SR membrane protein phase. Mercaptozyl induced an increase of V_{max} in 3 days and a decrease in Ca in 30 days and changed the thermodynamic properties of the enzyme. Thyroid hypofunction was associated with a drop of thyroxin and calcitonin levels in the serum.

Thyroid and parathyroid dysfunctions involved changes in the structure and function of Ca^{2+} -ATPase of SR.

Нарушение тиреоидной функции занимает одно из ведущих мест среди эндокринных заболеваний [4]. Существенное влияние на клиническое проявление тиреоидной патологии оказывают кальцитропные гормоны [7, 12]. Кальцитонин (КТ) и паратгормон не только дают кальцийрегу-

лирующий эффект, но и модифицируют реактивность тиреоцитов, воздействуя на различные метаболические процессы [8].

С другой стороны, нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ) приводит к изменению гормональной регуляции обмена кальция на уровне

как периферических тканей, так и внутриклеточных образований [1, 5—7, 9].

Известно, что содержание ионизированного кальция внутри клетки находится в пределах 10^{-7} — 10^{-8} М, тогда как во внеклеточной среде и крови уровень его составляет 10^{-3} М [18]. Низкий уровень внутриклеточного кальция поддерживается сложной системой регуляции, включающей специфические ионные каналы плазматической мембраны клетки и внутриклеточных образований, где саркоплазматическому (эндоплазматическому) ретикулуму (СР) отводится важная роль в пусковом механизме секвестрации ионов кальция в цитозоль с последующим развитием физиологического действия [2, 11].

Ca^{2+} -АТФаза (КФ 3.6.1.38) в этом процессе является важнейшим элементом. Активность этого фермента регулируется сложной системой, включающей как внеклеточные, так и внутриклеточные элементы. Среди них гормональная регуляция обмена кальция является важнейшим фактором поддержания метаболизма иона как в физиологических условиях, так и при развитии различных патологических состояний [16].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования было выяснение влияния гипофункции ЩЖ, вызванной мерказолилом, или тиреопаратиреоидэктомии (ТПТЭ) на уровень КТ и тироксина (T_4) в сыворотке крови и изучение структурно-функциональных свойств Ca^{2+} -АТФазы СР скелетной мышцы в этих условиях.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах стадного разведения массой тела 140—180 г. Материал брали через 3, 10 и 30 сут после ТПТЭ либо гипофункции ЩЖ, вызванной мерказолилом (см. ниже).

Препараты мембран СР получали из бедренной мышцы по Д. С. Боневоленскому [3]. С этой целью предварительно выделенную ткань измельчали механически на льду и затем гомогенизировали в буфере: 0,3 М сахарозы, 5 мМ азида натрия и 10 мМ гистидина при отношении сырой массы к объему среды 1:4 при рН 7,0. Гомогенат центрифугировали 20 мин при 4300 г. Осадок выбрасывали, а супернатант центрифугировали повторно в тех же условиях. Надосадочную жидкость центрифугировали 30 мин при 48 300 г. Осадок суспендировали в среде, содержащей 0,6 М КСl, 0,3 М сахарозы и 10 мМ гистидина (рН 7,0), и затем вновь центрифугировали 30 мин при 48 300 г. Получившийся осадок суспендировали в среде 0,3 М сахарозы и 10 мМ гистидина (рН 7,0) и помещали для хранения в жидкий азот. Выход белка при этих условиях составлял до 3 мг/мл.

При дальнейшей работе с мембранами белок количественно определяли по Лоури с 1% дезоксихолатом натрия [17]. Чистоту выделенного СР определяли по активности маркерных ферментов: сукцинатдегидрогеназы, Ca^{2+} -АТФазы и 5'-нуклеотидазы.

Концентрацию ионизированных магния и кальция в ЭГТА-буфере рассчитывали с помощью компьютерной программы по Робертсону [19].

Определение активности Ca^{2+} -АТФазы. Для исследования кинетических параметров фермента

готовили буферную смесь, содержащую 50 мМ имидазола, 100 мМ КСl, 3,5 мМ MgCl, 20 мМ ЭГТА, 2 мМ оксалата натрия (калия) и 4 мМ АТФ-Na-соли, а также ряд возрастающей концентрации Са: 0, 0,3, 0,8, 1,58, 3,16, 6,31 и 10 мкМ при рН 7,1. К буферной смеси добавляли 0,1 мл раствора везикул СР. Инкубацию проводили при 37°C в течение 5 мин. Реакцию останавливали добавлением 1 мл холодной 1,5% трихлоруксусной кислоты. Нарботанный неорганический фосфор определяли методом Боданского при 680 нм. Кинетические параметры фермента — скорость реакции (V_{\max}) и константу активности (K_a) — рассчитывали согласно [20].

Исследование термодинамических свойств Ca^{2+} -АТФазы. Готовили ряд пробирок (каждую пробу в дублях) с инкубационной смесью, как описано выше. Инкубацию проводили в бане в диапазоне температур от 10 до 44°C. Остановку реакции и последующие стадии проводили, как описано выше. Полученные результаты выражали в координатах Аррениуса ($\lg A$ от $1/T$). Определяли также точку излома на кривой температурной зависимости с расчетом энергии активации:

$$E_a = \frac{2,303 R (\lg A_{T_2} - \lg A_{T_1})}{1/T_1 - 1/T_2}$$

где E_a — кажущаяся энергия активации; A — удельная активность фермента при температурах T_1 и T_2 ; R — универсальная газовая постоянная.

Определяли отдельно E_a для прямой, лежащей ниже 1-го излома, срединной прямой и отрезка выше 2-го излома.

Кинетические характеристики и энергию активации Ca^{2+} -АТФазы рассчитывали с помощью компьютерных программ [10].

Тиреопаратиреоидэктомия. Операцию выполняли под общим наркозом (1,5 г/кг γ -оксибутирата натрия). Животное закрепляли на препаративном столе. После операции очищали от волосяного покрова и смазывали 5% раствором настойки йода, послойно рассекали кожу, подкожную клетчатку и фасцию грудинощитовидной мышцы. Саму мышцу расслаивали тупым путем с использованием концов ножниц. Рану длиной 3,5—4 см расширяли специально сделанными держателями, разводя мышцы в разные стороны. Открывалась область ЩЖ с хорошо контурируемым перешейком и ЩЖ. Операцию по удалению комплекса ЩЖ — околощитовидные железы начинали с перевязки нижней тиреоидной артерии и ее пересечения. Затем перевязывали верхнюю *a.thyroidea*. Последний этап операции — иссечение с последующим вылушиванием тиреоидно-паратиреоидного комплекса сначала с одной стороны, а затем (в той же последовательности) — с другой. Рану ушивали послойно. Шов на коже обрабатывали йодом и присыпали стрептоцидом.

Во избежание гипокальциемической тетании после операции животному вводили по 0,5 мл на 100 г массы 5% раствора CaCl_2 .

В последующем оперированных животных содержали в обычных условиях вивария с обеспечением их водой с содержанием в ней CaCl_2 в количестве 0,1%.

Гипотиреоз, вызванный введением мерказолила. Мерказолил (1-метил-2-меркантоимидазол) животные получали per os в количестве 10 мг на 1 кг

Состояние термодинамических параметров Ca^{2+} -АТФазы СР скелетной мышцы крысы после воздействия мерказолила либо ТПТЭ ($M \pm m; n = 6$)

Показатель	Контроль	Мерказолил	ТПТЭ
E_a , ккал/моль:			
ниже 1-го излома	$0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,007$	$0,05 \pm 0,01$
выше 1-го излома	$0,67 \pm 0,12$	$2,33 \pm 0,21^*$	$0,57 \pm 0,09$
выше 2-го излома	$4,29 \pm 0,07$	$7,19 \pm 0,09^*$	$7,69 \pm 0,36^*$
Точка 1-го излома, °C	$22,0 \pm 0,51$	$20,0 \pm 0,08^*$	$20,0 \pm 0,32$
Точка 2-го излома, °C	$40,0 \pm 0,62$	$27,0 \pm 0,08^*$	$38,0 \pm 0,71$

Примечание. E_a рассчитана через 10 сут после воздействия.

массы тела. Экспериментально установлено, что через 3 нед после применения препарата у крыс развивался гипотиреоз.

Результаты и их обсуждение

Как следует из табл. 1, воздействие гипофункции ЩЖ, вызванной введением мерказолила (10 мг/кг), либо удаление ЩЖ приводят к изменению каталитических и термодинамических (табл. 2) свойств Ca^{2+} -АТФазы СР скелетной мышцы. При этом под влиянием мерказолила через 3 сут от начала опыта происходит резкое повышение скорости ферментативной реакции (V_{\max}) до 168% по отношению к контролю. K_a в этот период хотя и имеет тенденцию к возрастанию, но статистически достоверных значений не достигает. Через 10 сут не установлено достоверных изменений кинетических параметров Ca^{2+} -АТФазы СР скелетной мышцы. Однако к концу опыта (через 30 сут) отмечено резкое снижение K_a у подопытных животных (22%) по сравнению с таковой у контрольных крыс. V_{\max} в этот период не претерпевает существенных изменений.

ТПТЭ также приводит к изменению ряда изучаемых показателей. Как видно из табл. 1, через 3 сут после операции имеет место резкое снижение активности фермента (45% от контроля), тогда как K_a имеет лишь тенденцию к снижению. К 10-м суткам после операции не выявлено изменения кинетических характеристик Ca^{2+} -АТФазы. Однако к 30-м суткам после удаления щитовидно-паращитовидного комплекса отмечается значительное снижение K_a (27% от уровня контроля).

На ранней стадии наблюдения (3-и сутки) имеет место разнонаправленность действия мерказолила и ТПТЭ на скорость ферментативной реакции, что, вероятно, связано с различной степенью нарушения гормональной регуляции внутриклеточного обмена кальция. Об этом может свидетельствовать значительное изменение гормонального фона при изучаемых воздействиях. Мерказолил угнетает тироксинсинтезирующий аппарат, блокируя ферментную систему, участвующую в окислении йодидов в йод. В данном случае препарат снижает содержание в крови T_4 до 49%

от уровня контроля. Однако и кальцитонинпродуцирующая функция С-клеток ЩЖ также снижена, и уровень КТ составляет лишь 47% от контрольного (рис. 1). Очевидно, здесь имеет место взаимодействие метаболизма тиреоидных и кальцийрегулирующих гормонов [4, 5, 7, 12]. При этом гипофункция вследствие применения мерказолила вызывает резкое увеличение скорости ферментативной реакции, а ТПТЭ, наоборот, значительно снижает V_{\max} , что, вероятно, связано со степенью нарушения синтеза и метаболизма T_4 , КТ и, очевидно, других гормонов, приводящего к разбалансированности гормональной регуляции внутриклеточного обмена кальция [16]. В обоих случаях в конце эксперимента наблюдается статистически достоверное снижение K_a , что свидетельствует о повышении сродства фермента к субстрату, которое обусловлено изменением каталитического процесса на этапах дефосфорилирования АТФ при энергообеспечении функционирования кальциевого насоса мембран СР скелетной мышцы.

Результаты проведенных термодинамических исследований Ca^{2+} -АТФазы свидетельствуют о том, что кривая зависимости активности фермента мембран СР, анализируемая в координатах Аррениуса (рис. 2), имеет 2 излома: в области 22 и 40°C у контрольных животных (а). Первый излом характерен для событий, происходящих в липидной фазе мембран СР, и связан с реорганизацией метильных групп в липид-алкильной области, результатом чего является формирование липидных квазикристаллических кластеров в мембранном

Таблица 1
Влияние мерказолила и ТПТЭ на каталитические свойства Ca^{2+} -АТФазы СР скелетной мышцы крысы ($M \pm m; n = 6$)

Воздействие	Время после окончания воздействия, сутки		
	3-и	10-е	30-е
Контроль	$1,36 \pm 0,36$ $9,7 \pm 1,30$	$1,17 \pm 0,25$ $10,1 \pm 1,51$	$1,23 \pm 0,31$ $9,8 \pm 1,60$
Мерказолил	$1,94 \pm 0,18$ $16,3 \pm 1,02^*$	$0,78 \pm 0,26$ $7,32 \pm 0,64$	$0,27 \pm 0,08$ $10,1 \pm 0,44$
ТПТЭ	$0,84 \pm 0,31$ $4,46 \pm 0,44^*$	$0,98 \pm 0,17$ $7,51 \pm 1,73$	$0,33 \pm 0,03^*$ $6,89 \pm 1,39$

Примечание. 1-й ряд цифр — K_a , 2-й — V_{\max} . Здесь и в табл. 2: звездочка — статистически достоверные изменения ($p < 0,05$).

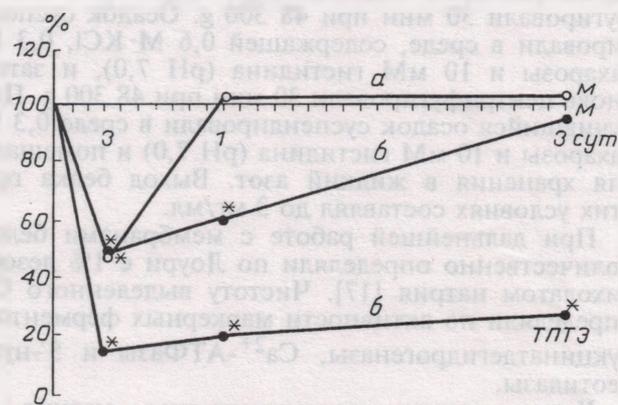


Рис. 1. Влияние мерказолила или ТПТЭ на содержание КТ (а) и T_4 (б) в сыворотке крови крыс (содержание T_4 определено И. И. Крыловой).

М — мерказолил; * — статистически достоверные изменения ($p < 0,05$), 1, 3 — сутки.

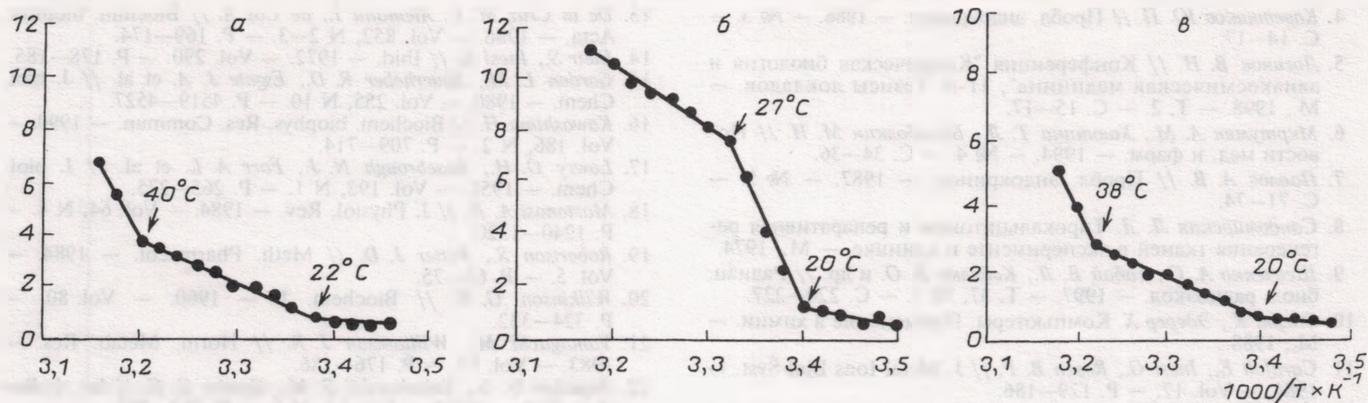


Рис. 2. Кривые зависимости в координатах Аррениуса активности Ca²⁺-АТФазы СР скелетной мышцы контрольной группы крыс (а), получавших мерказолил (б) или после ТПТЭ (в).

По оси ординат — логарифм активности Ca²⁺-АТФазы (в мкмоль P_i/мг · мин⁻¹); по оси абсцисс — величина, обратная температуре (K⁻¹).

"жидком" бислое [15, 22]. Излом на кривой, имеющий место при температуре 40°C, является результатом температурно-зависимых конформационных изменений третичной структуры белка и последующего нарушения липид-белковых взаимоотношений [14].

Под влиянием мерказолила (б) 1-й излом наблюдается при температуре 20°C. Энергия активации (E_a) начального отрезка кривой зависимости активности Ca²⁺-АТФазы не отличается от таковой у контрольных животных. Однако расчет E_a 2-го отрезка выше 1-го излома кривой выявил резкое возрастание показателя (348% от контроля); 2-й излом на кривой имеет место при температуре 27°C, т. е. изменение белковой фазы мембран происходит значительно раньше контрольных значений. E_a 3-го отрезка (выше 2-го излома) резко снижена и составляет лишь 28% от такового у контрольных животных. В целом E_a претерпевает существенные колебания в зависимости от температуры, и суммарное ее значение составляет 71% от контроля. Следовательно, в результате действия мерказолила происходит изменение как липидной, так и белковой фазы мембран с последующим нарушением их взаимоотношений с изменением кинетических и термодинамических свойств Ca²⁺-АТФазы СР скелетных мышц.

После операции удаления тиреоид-паратиреоидного комплекса не выявлено изменения E_a (в) до и после 1-го излома; 1-й излом происходит при 20°C, 2-й — при 38°C. Однако после 2-го излома отмечено резкое увеличение E_a (179% от контроля). Очевидно, события разворачиваются в белковой фазе мембран и приводят в конечном итоге к изменению кинетических и термодинамических характеристик Ca²⁺-АТФазы. В целом суммарная E_a составляет 166% от таковой у контрольных животных.

Исходя из полученных данных, следует, что по мере увеличения температуры реакции в препаратах мембран СР скелетных мышц оперированных и получавших мерказолил животных происходит изменение структурно-функциональных характеристик мембран. При этом подвержены влиянию как липидная, так и белковая составляющие "жидкого" бислоя. Поскольку формирование ква-

зикристаллических доменов наблюдается при температуре до 30°C, то можно полагать, что активность Ca²⁺-АТФазы регулируется липидным микроокружением фермента, и 1-й излом кривой Аррениуса и E_a выше излома обусловлены фазовыми переходами мембранных липидов [13, 15]; 2-й излом кривой Аррениуса, очевидно, обусловлен изменением белковой фазы мембран и влияет на белково-липидные взаимоотношения и функцию мембран. Вероятно, на этот процесс существенное влияние оказывает нарушение гормональной регуляции внутриклеточного обмена кальция, связанное с изменением тиреоид-паратиреоидной функции [13, 21]. Различия в реакции мембран СР и кинетических и термодинамических свойств Ca²⁺-АТФазы при введении мерказолила и ТПТЭ связаны, вероятно, с различной степенью поражения гормональных механизмов регуляции обмена кальция и, возможно, обусловлены модификацией специфического фосфолипидного микроокружения фермента. Для выяснения этих процессов необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Мерказолил (10 мг/кг), вызывая гипофункцию ЩЖ, приводит к снижению содержания в сыворотке Т₄, КТ и нарушает кинетические и термодинамические свойства Ca²⁺-АТФазы СР скелетной мышцы крысы, снижая энергию активации фермента.
2. ТПТЭ резко повышает энергию активации Ca²⁺-АТФазы и приводит к нарушению кинетических параметров фермента: снижение V_{max} на 3-и и K_a на 30-е сутки.
3. Выявленные изменения кинетических и термодинамических свойств Ca²⁺-АТФазы под влиянием гипофункции ЩЖ и после ТПТЭ могут свидетельствовать о влиянии тиреоидных и кальцитропных гормонов на функционально-структурную организацию мембран СР скелетной мышцы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин Б. В. // Успехи соврем. биол. — 1982. — Т. 93. № 1. — С. 121—138.
2. Болдырев А. А. Биологические мембраны и транспорт ионов. — М., 1985.
3. Боневоленский Д. С., Меньшикова Е. В., Левицкий Д. О. и др. // Бюл. exper. биол. — 1985. — № 9. — С. 315—317.

4. Каретников Ю. П. // Пробл. эндокринолог. — 1986. — № 3. — С. 14—17.
5. Логинов В. И. // Конференция "Космическая биология и авиакосмическая медицина", 11-я: Тезисы докладов. — М., 1998. — Т. 2. — С. 15—17.
6. Мкртумян А. М., Хаютина Т. Л., Балаболкин М. И. // Новости мед. и фарм. — 1994. — № 4. — С. 34—36.
7. Павлов А. В. // Пробл. эндокринолог. — 1987. — № 5. — С. 71—74.
8. Сандомирская Л. Д. Тирокальцитонин и репаративная регенерация тканей в эксперименте и клинике. — М., 1974.
9. Шевченко А. С., Габай В. Л., Кобылко В. О. и др. // Радиационная биология. — 1997. — Т. 37, № 2. — С. 220—227.
10. Эберт К., Эддерер Х. Компьютеры. Применение в химии. — М., 1988.
11. Carafoli E., Inesi G., Rosen B. P. // J. Metal Ions Biol. Syst. — 1984. — Vol. 17. — P. 129—186.
12. Charles P., Mosekilde L., Hasling C. // International Symposium. 2-nd. "Calcium-89". — Prague, 1989. — P. 24.
13. De la Cruz M. I., Alemanu I., de Cos A. // Biochim. biophys. Acta. — 1986. — Vol. 852, N 2—3. — P. 169—174.
14. Eletr S., Inesi G. // Ibid. — 1972. — Vol. 290. — P. 178—185.
15. Gordon L. M., Sauerheber R. D., Esgate J. A. et al. // J. Biol. Chem. — 1980. — Vol. 255, N 10. — P. 4519—4527.
16. Kawashima H. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 186, N 2. — P. 709—714.
17. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193, N 1. — P. 265—275.
18. Martonosi A. N. // J. Physiol. Rev. — 1984. — Vol. 64, N 4. — P. 1240—1320.
19. Robertson S., Potter J. D. // Meth. Pharmacol. — 1984. — Vol. 5. — P. 63—75.
20. Wilkinson G. N. // Biochem. J. — 1960. — Vol. 80. — P. 324—332.
21. Yamaguchi M., Williamson J. R. // Horm. Metab. Res. — 1983. — Vol. 15. — P. 176—186.
22. Yegutkin G. G., Yakubovskii S. M., Gatsko G. G. // Int. J. Radiat. Biol. — 1993. — Vol. 63, N 5. — P. 583—587.

Поступила 10.08.98

◆ ОБЗОРЫ

© М. Б. БАБАРИНА, 1999

УДК 616.4+616.8+617.7]-02:616.432-007.41

М. Б. Бабарина

СИНДРОМ "ПУСТОГО" ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

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

Синдром "пустого" турецкого седла (ПТС) является одной из малоизученных проблем нейроэндокринологии. Актуальность этой проблемы возросла в настоящее время вместе с широким использованием в диагностике неинвазивного метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также с ростом числа больных, подвергшихся лучевому, хирургическому, комбинированному воздействию по поводу аденомы гипофиза.

Под термином "синдром ПТС" следует понимать пролабирование супраселлярной кистерны в полость турецкого седла с распластыванием гипофиза по дну и стенкам турецкого седла, сопровождающееся эндокринными, неврологическими и зрительными нарушениями. Различают первичное (идиопатическое) и вторичное ПТС, которое возникает после лучевого, хирургического и комбинированных методов лечения заболеваний хиазмально-селлярной области. В данном обзоре речь пойдет в основном о синдроме первичного ПТС.

Исторический экскурс

Синдром ПТС впервые был описан достаточно давно. Еще в 1875 г. Key и Retzius отметили существование окологипофизарного, внутриселлярного субарахноидального пространства. В 1924 г. Schaffer предложил анатомическую классификацию видов диафрагмы, которая представляет собой либо плотный, полностью сформированный свод над полостью седла, либо недоразвитый свод с резко увеличенным инфундибулярным отверстием. В 1935 г. Nambu сообщил об обнаружении интраселлярной субарахноидальной кисты у ребенка.

Решающее значение для определения ПТС имела работа W. Busch "Морфология турецкого седла и ее связь с гипофизом", появившаяся в 1951 г. [15]. Труд был основан на результатах изучения аутопсийного материала 788 умерших от заболеваний, не связанных с патологией гипофиза. На основании проведенных наблюдений у 40 (5,5%) человек, в том числе у 34 женщин, было обнаружено сочетание почти полного отсутствия диафрагмы турецкого седла с распластыванием гипофиза в виде тонкого слоя ткани на его дне. При этом седло казалось пустым. Robertson описал этот феномен впервые в клинической практике, базируясь на данных пневмоэнцефалографии. E. Engels [20] сообщил о возможном выявлении ПТС при проведении контрастной миелографии. В таких случаях турецкое седло заполнялось контрастным веществом.

Анализ литературы показал, что проблеме ПТС были посвящены работы, касающиеся как анатомического, рентгенологического, так и эндокринологического аспектов этого заболевания. В литературе под термином "синдром ПТС" объединены различные нозологические формы независимо от их происхождения: интраселлярный арахноидальный дивертикул, интраселлярная киста, первичная арахноидальная киста, интраселлярная кистерна, интраселлярная субарахноидальная

грыжа. Общим для всех нозологических форм является наличие в полости турецкого седла расширенного субарахноидального пространства.

M. Colby и T. Kearns [17] под термином ПТС подразумевали наличие плотной неопухолевой, рубцовой ткани, окружающей зрительный перекрест и турецкое седло, образовавшейся после предпринятых операций или лучевой терапии опухолей гипофиза, сопровождающееся, кроме того, впервые возникшими зрительными нарушениями. Позже термин ПТС стал употребляться в случаях, когда на пневмоэнцефалограмме область турецкого седла заполнялась воздухом, и у больного имелись в анамнезе предшествующая операция или облучение гипофизарной области.

S. Weiss и R. Raskind указывали на необходимость разграничения первичного [65] (идиопатического) и вторичного ПТС, возникающего на фоне предшествующих вмешательств в гипоталамо-гипофизарной области [77].

Этиология и патогенез

К настоящему времени описан широкий спектр патологических и физиологических факторов, имеющих прямое или косвенное отношение к развитию синдрома ПТС. Условно их можно разделить на следующие группы.

1. *Травмы.* Повреждения центральной части нейроэндокринной системы могут приводить к возникновению ПТС.

2. *Инфекционные заболевания* различного происхождения, протекающие особенно тяжело, приводят в итоге к патологическим изменениям в гипоталамо-гипофизарной области.

3. *Местные и общие нарушения кровообращения:* кровотечения, эмболии, некрозы, а также гипертоническая болезнь и внутричерепная гипертензия.

4. *Медикаментозные воздействия:* прием оральных контрацептивов и агонистов дофамина, заместительная гормональная терапия, лучевая терапия, оперативные вмешательства.

5. *Опухоли.* Опухоль, развивающаяся в гипоталамо-гипофизарной области, может подавлять деятельность гипофиза и приводить к glandулярной гипофункции, что дает начало развитию целого ряда компенсаторных процессов.

6. *Фактор наследственности.* Формированию ПТС способствует нарушение упругоэластичной структуры диафрагмы турецкого седла при врожденной неполноценности соединительной ткани.

7. Новейшие исследования указывают на то, что в возникновении ПТС могут играть известную роль аутоиммунные нарушения (лимфоцитарный аденогипофизит —ЛА).

8. *Физиологические процессы:* беременность, менопауза.

Механизм формирования ПТС основан на анатомических особенностях строения турецкого седла. При входе в турецкое седло твердая мозговая оболочка расщепляется на 2 листка,