

сти ГГНС у взрослых самцов и самок крыс, имеющих диаметрально противоположную направленность. Их можно рассматривать как результат нарушений гормон-нейротрансмиттерного импринтинга нейроэндокринной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология пола. — М., 1981.
2. Балашов Ю. Г. // Физиол. журн. СССР. — 1990. — Т. 76, № 2. — С. 280—283.
3. Науменко Е. В., Дыгало Н. Н., Маслова Л. Н. // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. — Новосибирск, 1990. — С. 40—54.
4. Резников А. Г., Акмаев И. Г., Фиделина О. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 57—61.
5. Резников О. Г. // Журн. АМН Укра@ни. — 1998. — Т. 4, № 2. — С. 216—233.
6. Antunes-Rodrigues J., McCann S. M. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.). — 1970. — Vol. 133. — P. 1464—1470.
7. Harms P., Ojeda S. R. // J. appl. Physiol. — 1974. — Vol. 36. — P. 391—392.
8. Herrenkohl L. R. // Science. — 1978. — Vol. 206. — P. 1097—1099.
9. Huttunen M. O. // Nature. — 1971. — Vol. 230. — P. 53—55.
10. Jacobowitz D., Richardson J. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1978. — Vol. 8. — P. 515—519.
11. Kerchner M., Ward I. L. // Brain Res. — 1992. — Vol. 81. — P. 244—251.
12. Maccari S., Piazza P. V., Kabbai I. et al. // J. Neurosci. — 1995. — Vol. 15. — P. 110—116.
13. McCormick C. M., Smythe J. W., Sharma S., Meaney M. J. // Develop. Brain Res. — 1995. — Vol. 84. — P. 55—61.
14. Peters D. A. V. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1982. — Vol. 17. — P. 721—725.
15. Reznikov A. G. // Hormone-Neurotransmitter Imprinting in the Neuroendocrine Control of Reproduction. — Harwood, 1994. — Vol. 7, Pt 4.
16. Rohde W., Ohkawa T., Dobashi K. et al. // Exp. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 82. — P. 268—274.
17. Takahashi L. K., Baker E. W., Kalin N. H. // Physiol. Behav. — 1990. — Vol. 47. — P. 357—364.
18. Ward I. // Science. — 1972. — Vol. 175. — P. 82—84.

Поступила 20 04 99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 612.018:577.175.443].084:519.24

В. В. Шахтарин, Г. А. Петрова, С. Ю. Чекин, Г. М. Симакова

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ МЕТАБОЛИЗМА ТРИЙОДТИРОНИНА В ОРГАНИЗМЕ

Отделение *in vitro* радионуклидной диагностики, лаборатория экспериментальной ядерной медицины МРНЦ РАМН, Обнинск

*Работа посвящена исследованиям, выполненным на экспериментальных животных (здоровых и тиреоидэктомированных кроликах) с целью количественного определения параметров метаболизма трийодтиронина ( $T_3$ ) на тканевом уровне. В основу предлагаемого способа оценки метаболизма  $T_3$  положена математическая модель, построенная на основе существующих представлений о биологическом цикле  $T_3$ .*

*The quantitative parameters of triiodothyronine ( $T_3$ ) metabolism at a tissue level have been determined in animal experiments. The method for evaluating  $T_3$  metabolism is based on a mathematical model reflecting the current notions on the biological cycle of this hormone.*

Трийодтиронин ( $T_3$ ) — один из гормонов щитовидной железы, являющийся, как известно, регулятором системного действия, контролирующим основной обмен, ядерный и цитоплазматический синтез белка, проницаемость клеточных и субклеточных мембран фосфолипидной природы, а также функциональное состояние и структурные особенности рибосом, митохондрий и плазматического ретикула. Содержание  $T_3$  в крови определяется, с одной стороны, скоростью его секреции щитовидной железой (контролируется по закону обратной связи тиреотропным гормоном гипофиза — ТТГ), с другой — скоростью реакции монойодирования тироксина [6]. Нарушения функционального состояния щитовидной железы, регуляторных механизмов в звене гипофиза — гипофиз — щитовидная железа приводят к развитию ряда самостоятельных нозологических форм заболеваний, а также наблюдаются при некоторых общесоматических и онкологических заболеваниях [3]. Основным методом исследования гипофизарно-тиреоидной системы организма является определение концентрации связанных с белками и свободных форм гормонов щитовидной железы, а также ТТГ в крови различными сатурационными методами (радиоим-

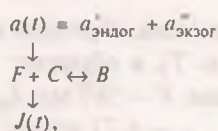
мунологическими, иммунохимическими, иммунофлюоресцентными и др.) [5]. Однако исследование гормонов щитовидной железы в периферической крови, определение уровня ТТГ, а также проба с тиреолиберином отражают в большей степени процессы синтеза гормонов в щитовидной железе, состояние регуляторных систем гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа и в значительно меньшей степени — процессы тканевого обмена тиреоидных гормонов, в частности  $T_3$ , как основного носителя эффектов тиреоидных гормонов. Определение уровня  $T_3$  в организме, основанное на пероральном приеме определенного количества  $T_3$  и расчете некоего интегрального показателя, отражающего количество поступления гормона в ткани за определенное время, позволило выявить нарушения тиреоидного статуса организма у больных с некоторыми видами злокачественных новообразований [1, 2].

Целью настоящего исследования явилась разработка метода количественной оценки метаболизма  $T_3$  на тканевом уровне с определением (в абсолютных единицах) потребности организма в  $T_3$  в единицу времени.

## Материалы и методы

В основу предлагаемого способа оценки метаболизма  $T_3$  положена математическая модель, построенная на основе существующих представлений о биологическом цикле гормона.

Известно, что  $T_3$  находится в кровяном русле в основном в обратимо связанном с белками состоянии. В связанном состоянии гормон не активен и в ткани не поступает. Метаболически активным является свободный  $T_3$ , который проникает через клеточную мембрану и метаболизируется в клетке. Таким образом, кинетическая схема содержания  $T_3$  в кровяном русле выглядит следующим образом:



где  $F$  — свободная форма  $T_3$  в кровяном русле;  $B$  — связанная форма  $T_3$  в кровяном русле;  $C$  — белки, обратимо связывающие  $T_3$ ;  $a(t)$  — общий поток поступления свободного  $T_3$  в кровяное русло (эндогенный + экзогенный потоки);  $J(t)$  — поток поступления свободного  $T_3$  в ткани (поток утилизации).

Можно допустить, что эндогенный поток поступления  $T_3$  за некий ограниченный период времени изменяется незначительно и может быть заменен неким средним эндогенным потоком. Если мы заменим общий поток поступления в кровяное русло  $a(t)$   $T_3$  с постоянного на поток с линейным увеличением поступления гормона во времени, то, поскольку утилизация не может расти неограниченно, начиная с некоторого момента  $t^*$ , поток утилизации  $J(t)$  перестает быть пропорциональным концентрации гормона в крови и устанавливается равным своему максимальному значению  $J_{\text{max}}$ . В дальнейшем предполагалось, что  $J_{\text{max}}$  намного превышает значение  $a'$  — эндогенного потока  $T_3$  ( $J_{\text{max}} \gg a'$ ).

Теоретически ожидаемые концентрации общего  $T_3$  в крови при поступлении экзогенного  $T_3$  с линейным увеличением вводимого количества во времени выражаются формулами

$$\begin{cases}
 T(t) = T_0 + \frac{a}{2V} t^2 - \frac{a t^3}{3}; & a \leq t \leq t^*; \\
 T(t) = T_0 + \frac{J_{\text{max}} - a'}{V} (t - t^*) + \frac{a}{2V} t^2 - \frac{a (t^*)^3}{3}; & t > t^*; \\
 \frac{J_{\text{max}} - a'}{V} = a t^{*2}, &
 \end{cases}$$

где  $T(t)$  — концентрация общего  $T_3$  в крови;  $T_0$  — концентрация общего  $T_3$  в момент начала введения экзогенного  $T_3$ ;  $a'$  — эндогенный поток поступления  $T_3$ ;  $t$  — время;  $a$  — ускорение экзогенного потока  $T_3$ ;  $t^*$  — время наступления максимальной утилизации  $T_3$ ;  $J_{\text{max}} - a'$  — превышение максимального потока утилизации над эндогенным потоком поступления  $T_3$  ( $J_{\text{max}} \gg a'$ );  $V$  — компартимент распределения  $T_3$  (объем свободного распределения  $T_3$  — кровяное русло и некая часть

экзоцеллюлярного пространства организма);  $a_e$  — коэффициент, учитывающий утилизацию при одновременном накоплении экзогенно вводимого  $T_3$  в динамическом депо в виде связанной формы. Кроме того, рассчитывали  $P_{\text{utilit}}$  — количество  $T_3$ , потребленного тканями за время исследования (в нг);  $J_{\text{stand}}$  — максимальное количество потребления  $T_3$  в единицу времени на 1 кг массы ( $J_{\text{stand}} = J_{\text{max}}/\text{масса}$  животных). Расчет указанных параметров осуществляли по специальной программе, разработанной для обработки экспериментальных данных, по предложенной модели изменения концентрации гормона в крови, на основе современных методов статистики, реализованной на персональном компьютере. Для проверки работоспособности предложенного метода математической модели обработки результатов исследование было выполнено на 10 здоровых кроликах, а для оценки информативности получаемых показателей было обследовано 10 кроликов с имитированным состоянием резкого гипотиреоза. Последнее достигалось путем выполнения у кроликов полной или субтотальной тиреоидэктомии. Исследование проводили на 14—21-й день после операции, когда наступало состояние резкого истощения всех тканей организма в  $T_3$ . Исследование выполняли на беспородных кроликах. Во время проведения исследований кролика фиксировали в специальном станке в положении сидя. Для снятия страха или возбуждения во время исследования животному проводили премедикацию препаратами ГОМК, калипсолом и виадрилом на выбор. После премедикации проводили катетеризацию краевой вены уха с обеих сторон. Через один из установленных катетеров вводили  $T_3$  (концентрация инъекционного гормона составляла 30 мкг на 100 мл), а через другой катетер отбирали образцы крови для анализа. После взятия исходной пробы крови начинали внутривенное введение  $T_3$  с линейным увеличением вводимого количества в единицу времени. Равноускоренное введение препарата в вену осуществляли с помощью перистальтического насоса (ЛКВ, Швеция), снабженного устройством для автоматического изменения объема жидкости, прокачиваемого в единицу времени. Определение концентрации  $T_3$  в крови проводили с помощью стандартных радиоиммунологических наборов. Ускорение введения препарата ( $a$ ) составляло 1,71—5,49 нг/мин<sup>2</sup>, продолжительность введения гормона — 80 мин.

## Результаты и их обсуждение

Методика выполнения предлагаемого метода исследования иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1 — обследование здорового кролика массой 2100 г.

Пробы крови брали в следующие интервалы времени — 0, 8, 16, 23, 31, 39, 47, 55, 62, 70, 78 мин от начала введения  $T_3$ . Со взятием последней пробы крови исследование завершали. Далее во взятых образцах крови радиоиммунологическим методом определяли общее содержание  $T_3$ . Были получены следующие результаты: 6,89, 6,92, 8,73, 9,13, 10,40, 11,94, 16,79, 15,97, 19,56, 27,65, 27,57 нг/мл соответственно. Используя полученные эксперимен-

Показатели трийодтиреоидного статуса организма здоровых кроликов

№ п/п	Масса тела, г	$a$ , нг/мин <sup>2</sup>	$V$ , мл	$t_{\max}$ , мин	$C_{\text{const}}$ , нг/мл	$J_{\text{max-а}}$ , нг/мин	$J_{\text{stand}}$ , нг/мин/кг	$P_{\text{utilit}}$ , нг
1	3400	2,00	461	40	9,03	71,6	21,06	3667
2	2800	1,71	122	55	15,17	84,4	30,14	2945
3	2100	3,36	452	31	10,40	6,6	3,14	378
4	2400	3,36	478	31	9,28	80,7	33,62	4614
5	3600	2,40	268	56	13,69	139,0	38,60	3600
6	3450	2,88	654	16	15,48	9,8	2,84	653
7	4000	1,71	198	15	16,10	24,5	6,12	1654
8	3500	1,71	408	15	10,40	35,5	10,14	2401
9	2800	1,28	300	39	19,71	13,6	4,85	391
10	4100	1,71	421	55	15,40	100,0	24,39	4121

гальные данные — ускорение внутривенно вводимого количества  $T_3$  ( $a$ ); время взятия образца крови ( $t_i$ ) и найденные значения концентрации  $T_3$  в крови ( $T_i$ ), путем идентификации соотношений в формулах (1) методом наименьших квадратов рассчитывали следующие параметры метаболизма  $T_3$ :

$V$  — компартмент распределения  $T_3$  в организме (в мл);  $J_{\max}$  — максимальное количество потребления  $T_3$  в организме в единицу времени (в нг/мин);  $t_{\max}$  — время наступления максимального потребления  $T_3$  в организме при его избыточном потреблении (в мин);  $C_{\text{const}}$  — концентрацию  $T_3$  в крови, при которой наступает его максимальное потребление (в нг/мл);  $P_{\text{utilit}}$  — количество потребленного  $T_3$  тканями за время исследования (в нг);  $J_{\text{stand}}$  — максимальное количество потребления  $T_3$  в единицу времени на 1 кг массы животного.

Получены следующие значения:  $V$  — 452 мл;  $J_{\max}$  — 6,6 нг/мин;  $t_{\max}$  — 31 мин;  $C_{\text{const}}$  — 10,4 нг/мл;  $P_{\text{utilit}}$  — 378 нг;  $J_{\text{stand}}$  — 3,14 нг/мин/кг.

Пример 2 — обследование кролика массой 2500 г на 12-й день после субтотальной тиреоидэктомии.

Пробы крови брали в следующие интервалы времени: 0, 9, 16, 25, 33, 40, 48, 55, 71, 78 мин от начала введения  $T_3$ . Раствор  $T_3$  вводили с линейным ускорением ( $a$ ) 2,34 нг/мин<sup>2</sup>. Во взятых образцах крови радиоиммунологическим методом были получены следующие концентрации  $T_3$ : 3,11, 3,06, 3,45, 4,00, 4,68, 4,44, 4,37, 4,71, 4,93, 4,43 нг/мл соответственно.

Используя полученные экспериментальные данные — ускорение внутривенно вводимого коли-

чества  $T_3$ , время взятия образцов крови и найденную концентрацию  $T_3$  в образцах крови, получили следующие значения:  $V$  — 567 мл;  $J_{\max}$  — 153 нг/мин;  $t_{\max}$  — 55 мин;  $C_{\text{const}}$  — 4,71 нг/мл;  $P_{\text{utilit}}$  — 6322 нг;  $J_{\text{stand}}$  — 61,2 нг/мин/кг.

Таким образом, если реализовать условие равноускоренного экзогенного введения в физиологическом количестве  $T_3$ , то на основании определения концентрации гормона в периферической крови можно вычислить значения компартмента распределения  $T_3$  в организме (объем в мл), максимальное количество утилизации гормона тканями в единицу времени (в нг/мин), а также ряда других параметров, производных от перечисленных.

Обращает на себя внимание соответствие всех полученных показателей теоретически ожидаемым. Как известно,  $T_3$  в неизменном виде присутствует в экстрацеллюлярном пространстве, т. е. в крови и в интерстициальной жидкости, что составляет для кролика 15—22%. Примерно такие объемы компартмента были получены в результате исследований. Как известно, ежедневный метаболизм  $T_3$  составляет 30—50 мкг/сут (из расчета для условного среднего человека 0,4—0,7 мкг/сут/кг) [4]. Рассчитанные для здорового кролика величины стандартизованной максимальной утилизации ( $J_{\text{stand}}$ ) находятся близко к данным величинам.

Другим доказательством физиологической значимости рассчитанных показателей является анализ их различий, полученных между здоровыми и тиреоидэктомированными кроликами (табл. 1, 2). Так, у тиреоидэктомированного кролика в дополнение к снижению исходного уровня  $T_3$  в крови от-

Таблица 2

Показатели трийодтиреоидного статуса организма экспериментальных кроликов после тиреоидэктомии (тотальной, субтотальной)

№ п/п	Масса тела, г	$a$ , нг/мин <sup>2</sup>	$V$ , мл	$t_{\max}$ , мин	$C_{\text{const}}$ , нг/мл	$J_{\text{max-а}}$ , нг/мин	$J_{\text{stand}}$ , нг/мин/кг	$P_{\text{utilit}}$ , нг
1	3450	2,88	221	64	16,47	188	54,49	6571
2	2500	2,40	567	55	4,71	153	61,20	6322
3	2750	2,40	813	63	5,47	160	58,18	5752
4	4000	4,88	963	24	1,40	898	224,50	5132
5	3400	4,88	217	40	8,18	223	65,59	10207
6	2800	4,88	706	78	5,33	134	47,86	9783
7	3300	4,88	525	47	18,7	616	186,66	4938
8	3700	5,49	254	31	12,9	255	68,92	14626
9	3900	5,49	399	15	13,4	192	49,23	10000
10	2500	3,50	418	33	6,22	145	58,00	4923

носителем здорового животного наблюдались увеличение объема свободного распределения гормона ( $V$ ), выраженное увеличение как общей, так и стандартизованной скорости утилизации  $T_3$  тканями ( $J_{\max}$  и  $J_{\text{stand}}$ ), увеличение общего количества гормона, утилизированного тканями за время исследования ( $P_{\text{utilit}}$ ), а также изменение констант, характеризующих условия перехода гормона из крови в ткани ( $T_{\max}$  и  $C_{\text{const}}$ ). Данные, представленные в табл. 1, 2, свидетельствовали о наличии значительных индивидуальных различий исследуемых показателей у обеих групп животных.

Вместе с тем наблюдалась четко выраженная направленность изменений тиреоидного статуса здоровых и тиреоидэктомированных кроликов. Эти изменения проявлялись в увеличении объемов свободного распределения гормона и увеличении всех показателей, характеризующих потребление  $T_3$  тканями, т. е. у тиреоидэктомированных кроликов на фоне острого дефицита  $T_3$  наблюдалось истощение всех тканевых пулов  $T_3$ , что характеризовалось увеличением пула гормона при сохранении способности тканей активно поглощать, утилизировать  $T_3$ , т. е. увеличивались все показатели утилизации ( $J_{\max}$ ,  $J_{\text{stand}}$ ,  $P_{\text{utilit}}$ ).

## Выводы

1. Получены данные о возможности использования способа количественной оценки метаболизма  $T_3$  на тканевом уровне, позволяющего определить ряд количественных параметров метаболизма  $T_3$ , которые ранее не могли быть получены, и выявить потребность организма в  $T_3$  в абсолютных единицах в единицу времени.

2. Применение данного способа в эндокринологии позволит получить принципиально новые данные об изменении трийодтиреоидного статуса при различных патологиях и в условиях целостности организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагина Г. В. // Вопр. онкол. — 1983. — Т. 29, № 7. — С. 21—24.
2. Верещагина Г. В., Харченко Н. Г. // А. с. № 1153292. СССР. Способ определения недостаточности трийодтироидина в организме // Открытия. — 1985. — № 29. — С. 26.
3. Вернер С. // Шитовидная железа, физиология и клиника. — Л., 1963. — С. 139—235.
4. Дедов И. И., Дедов В. И. // Чернобыль: радиоактивный йод — шитовидная железа. — М., 1996. — С. 13—15.
5. Ткачева Г. А., Балаболкин М. И., Ларичева И. П. // Радиологические методы исследования. — М., 1983. — С. 157.
6. Шрейбер В. // Патология желез внутренней секреции. — Прага, 1987. — С. 190—192; 193; 200—201; 215—219.

Поступила 12.03.98

## ◆ ОБЗОР

© Ф. ДЕЛАНЖ, 2000

УДК 616.441-008.64-053.1(048.8)

Ф. Деланж

### НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ<sup>1</sup>

Департамент педиатрии, Университетский госпиталь Святого Пьера, Брюссель, Бельгия

Врожденный гипотиреоз (ВГ) выявляется у 1 из 4000 новорожденных [1, 2]. ВГ является одним из наиболее распространенных заболеваний в педиатрической эндокринологии [3], а также одним из наиболее распространенных случаев обратимого поражения головного мозга и задержки умственного развития в индустриальных странах. Задержка умственного развития при ВГ связана с тем, что тиреоидные гормоны принимают активное участие в развитии головного мозга [4], формирование которого происходит внутриутробно и в раннем постнатальном периоде до 2-го или 3-го года жизни [5].

При ВГ выявляются все характерные особенности заболевания, при котором необходимо и оправданно обязательное проведение скрининга: 1) ВГ

довольно распространенное заболевание (его частота превышает частоту встречаемости фенилкетонурии в 4—5 раз; скрининг на наличие фенилкетонурии был введен как обязательная программа примерно на 20 лет раньше, чем скрининг на ВГ); 2) задержку умственного развития при ВГ можно предотвратить только при ранней диагностике заболевания, в идеале в течение первых дней жизни; 3) в этом возрасте клиническая диагностика этого состояния очень сложна, так как симптомы заболевания редки и неспецифичны; 4) существуют скринговые тесты, которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью; 5) терапия заболевания сравнительно проста, недорога и высокоэффективна; 6) преимущества скрининга и соотношение его стоимости к получаемым результатам при ВГ очень высоки и составляют от 7/1 до 11/1 [6, 7].

Скрининг на наличие ВГ в неонатальный период стал впервые проводиться в начале 70-х годов, когда были разработаны чувствительные методы определения уровня гормонов, необходимые для

<sup>1</sup> F. Delange. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism: Results and Perspectives. *Hormone Research*, 1997, 48: 51—61. Перевод Т. О. Черновой. Публикация на русском языке с разрешения издательства "KARGER".