ISSN 0375-9660

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

3
1748838

1

Том 41·1995
МОСКВА
МЕДИЦИНА

ДИАСКАН-С

Лучший друг больного диабетом, самостоятельно контролирующего свое состояние

Дома или в пути, простая в обращении, легко осваиваемая надежная система ДИАСКАН даст Вам точные показания уровня глюкозы в крови, которые помогут Вам лучше контролировать состояние своего здоровья.

Используйте измеритель в сочетании с нашими новыми тест-полосками двойного назначения ДИАСКАН для получения результатов определения глюкозы в крови, которые по точности сравнимы с результатами, полученными в лаборатории. Анализ проводится в течении нескольких секунд.

В том случае, когда Вы хотите провести определение уровня глюкозы в крови без использования измерителя, используйте тест-полоски ДИАСКАН отдельно для визуальной оценки результатов анализа. Полоски можно также использовать для того, чтобы дополнительно убедиться в надежности результата. В любой ситуации по Вашему выбору и с точностью, присущей измерителю ДИАСКАН-С, Вы можете получить верные результаты, даже если условия проведения анализа далеки от идеальных. Специальный внутренний термометр автоматически компенсирует колебания температуры воздуха и предупреждает Вас, если окружающие условия выходят за пределы, требуемые для точного определения.

Кроме того, ДИАСКАН-С очень удобен для пользователя. Нет необходимости следовать таким трудновыполнимым требованиям к проведению пробы, как "правильное нанесение капли" и заботиться о наличии специальной промокательной бумаги, а также беспокоиться о том, правильно ли вставлена полоска в измеритель. Даже если и не все сделано правильно, ДИАСКАН дает надежные результаты анализов.

Надежная система ДИАСКАН: измеритель ДИАСКАН-С и тест-полоски двойного назначения ДИАСКАН.

Надежный друг больного диабетом

1. ПУСК

Нажать клавишу "ON" ("Вкл."). Уколоть палец и нанести кровь на тест-полоску ДИАСКАН.

3.СЧИТЫВАНИЕ ТОЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА

Через 90 секунд: считать результат анализа уровня глюкозы в крови.

2. ВРЕМЯ

Нажать клавишу "TIME" ("Время").

Через 30 секунд:

промокнуть полоску,

через 70 секунд:

вставить полоску в измеритель.

Анализ уровня глюкозы в крови проводится в течение нескольких секунд

Boehringer Ingelheim

Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3/1

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 41 | январь—февраль | № 1

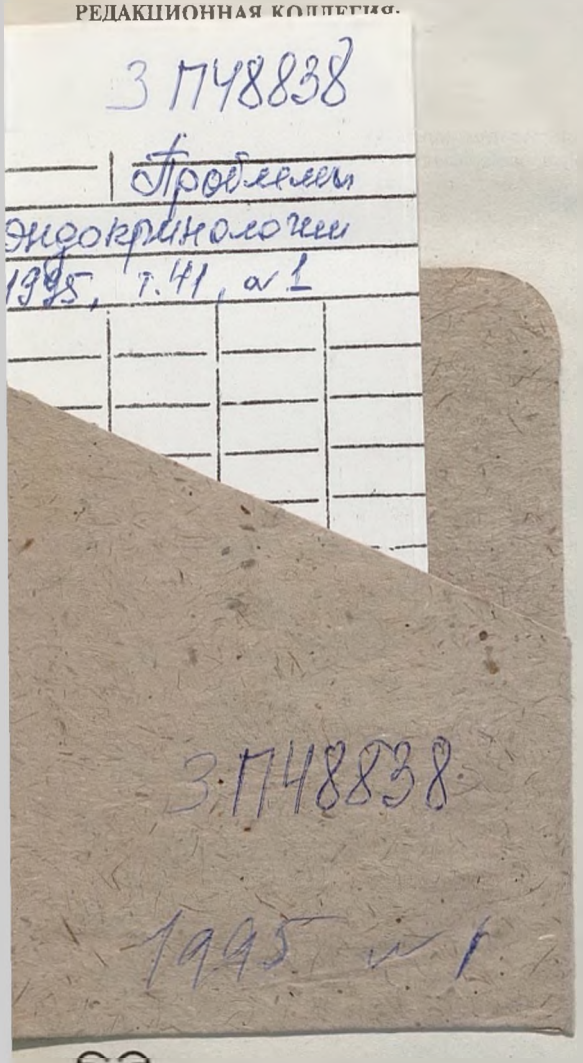
Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
БАБИЧЕВ В. Н.
БЕЛКИН А. И.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МАРОВА Е. И. (зам.главного редактора)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПОТЕМКИН В. В
СТАРКОВА Н. Т.

◆

АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
ЗЕЛИНСКИЙ Б. А (Винница)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)
НАТАРОВ В. В. (Харьков)
НАУМЕНКО Е. В. (Новосибирск)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 1995

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

Осокина И. В., Щербачева Л. Н., Лебедев Н. Б., Беловалова И. М., Князева А. П., Яздовский В. В., Дедов И. И. Эндогенная секреция инсулина и ее взаимосвязь с иммуногенетическими маркерами у детей младшего возраста, больных инсулинзависимым сахарным диабетом 4

Балаболкин М. И., Кубатиев А. А., Рудько И. А., Голега Е. Н., Сушкевич Г. Н. Функциональная активность тромбоцитов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом . . . 6

Потемкина Е. Е., Рафибеков Д. С., Фомина Е. Е., Пешева Н. В., Калинин А. П. Гуморальные и клеточные иммунные факторы при аутоиммунном тиреоидите 9

Панкова С. С., Бурая Т. И., Гончаров Н. П. Использование дексаметазона для дифференциальной диагностики различных форм низкорослости 12

Кирпатовская Л. Е., Ахадов Т. А., Дзеранова Л. К., Марова Е. И., Кравцов А. К., Снегирева Р. Я., Макаровская Е. Е., Иловайская И. А. Возможности компьютерно-томографического и магнитно-резонансного исследований в диагностике пролактином гипофиза 14

Макаровская Е. Е., Иловайская И. А., Мартынов А. В., Марова Е. И., Мельниченко Г. А., Булатов А. А. Клинико-биохимические корреляции у пациентов с преобладанием высокомолекулярного пролактина в сыворотке крови . . 19

Заметки из практики

Серпуховитин С. Ю., Марова Е. И., Базарова Э. Н., Мамаева В. Г., Пантелеев И. В. Случай синдрома Иценко—Кушинга, обусловленного эктопированной кортизолпродуцирующей опухолью 23

Козлов Г. И., Калинченко С. Ю. Случай ошибочной диагностики хронической надпочечниковой недостаточности у больного мужским транссексуализмом 25

В помощь практическому врачу

Серпуховитин С. Ю., Кирпатовская Л. Е., Комолов И. С. Современные методы лечения аденом гипофиза 26

Экспериментальная эндокринология

Гончаров Н. П., Бутнев В. Ю. Влияние малых доз дегидроэпиандростерона на становление гормональной функции семенников неполовозрелых обезьян 30

Ширшев С. В. Роль гормонально-цитокиновых взаимодействий в формировании гуморального иммунного ответа 32

Цейликман В. Э., Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Вязовский И. А., Гиенко И. А., Колесникова А. А., Афанасьев О. А., Лифшиц Р. И. Влияние повторных стрессорных воздействий на чувствительность организма к глюкокортикоидам и инсулину 34

Ахрем А. А., Воробьев М. С., Кисель М. А., Цыбовский И. С., Заборовская З. В., Холодова Е. А. Гиперинсулинемия у крыс с аллоксановым диабетом после орального введения инсулинсодержащих отрицательно заряженных липосом 37

CONTENTS

Clinical Endocrinology

Osokina, I. V., Scherbacheva, L. N., Lebedev N. B., Belovalova, I. M., Knyazeva, A. P., Yazdovsky, V. V., Dedov, I. I. Endogenous secretion of insulin and relationship with immunogenetic markers in infants with insulin-dependent diabetes mellitus

Balabolkin, M. I., Kubatiyev, A. A., Rudko, I. A., Golega, Ye.N., Sushkevich, G. N. Platelet functional activity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus

Potyomkina, Ye.Ye., Rafibekov, D. S., Fomina, Ye.Ye., Pesheva, N. V., Kalinin, A. P. Humoral and cellular immune factors in autoimmune thyroiditis

Pankova, S. S., Buraya, T. I., Goncharov, N. P. Use of dexamethasone for the differential diagnosis of dwarfism

Kirpatovskaya, L. Ye., Akhadov, T. A., Dzeranova, L. K., Marova, Ye.I., Kravtsov, A. K., Sneghiryova, R. Ya., Makarovskaya, Ye.Ye., Ilovaiskaya, I. A. Potentialities of computer-aided tomography and magnetic imaging in the diagnosis of hypophyseal prolactinomas

Makarovskaya, Ye.Ye., Ilovaiskaya, I. A., Martynov, A. V., Marova, Ye.I., Melnichenko, G. A., Bulatov, A. A. Clinicobiochemical correlations in patients with the predominance of high-molecular prolactin in the blood serum

Clinical Notes

Serpukhovitin, S. Yu., Marova, Ye.I., Bazarova, E. N., Mamayeva, V. G., Panteleyev, I. V. A case with Icenko-Cushing's syndrome caused by an ectopic hydrocortisone-producing tumor

Kozlov, G. I., Kalinchenko, S. Yu. A case with an erroneous diagnosis of chronic adrenal insufficiency in a patient with male transsexualism

Guidelines for the Practitioner

Serpukhovitin, S. Yu., Kirpatovskaya, L. Ye., Komolov, I. S. Present-day methods of therapy of hypophyseal adenomas

Experimental Endocrinology

Goncharov, N. P., Butnev, V. Yu. Effects of low dehydroepiandrosterone doses on the development of the gonadal hormonal function of young monkeys

Shirshev, S. V. The role of hormonal-cytokine interactios in the formation of humoral immune response

Tseilikman, V. E., Volchegorsky, I. A., Kolesnikov, O. L., Vyazovsky, I. A., Ghiyenko, I. A., Kolesnikova, A. A., Afanasyev, O. A., Lifshits, R. I. Effect of repeated stress exposures on body sensitivity to glucocorticoids and insulin

Akhrem, A. A., Vorobyov, M. S., Kisel, M. A., Tsybovsky, I. S., Zaborovskaya, Z. V., Ye. A. Kholodova Hyperinsulinemia in rats with alloxan diabetes after oral administration of insulin-containing negatively charged liposomes

Гос. центр. мед. библиотека
СТОНЗ
Министерство здравоохранения СССР

П48838

© Издательство «Медицина», 1995

Обзоры

Шварков Н. А. Состояние центральной нервной системы при экспериментальном сахарном диабете 39

Review of Literature

Shvyrkova, N. A. The central nervous system and experimental diabetes mellitus

Спонсор: Boehringer Ingelheim БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

Адрес редакции журнала:

117819, Москва, ГСП-7
Научный проезд, 6
Издательство «Медицина»
Тел. 120-40-33
Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*

Редактор *Л. П. Поленова*
Технический редактор *Л. В. Зюкина*
Художественный редактор *Н. И. Корунова*
Корректор *А. М. Шувалова*
Оператор компьютерной верстки *В. Е. Хомков*

Сдано в набор 29.11.94. Подписано в печать 26.01.95. Формат 60×88 1/8. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 5,88. Усл. кр. отт. 7,84. Уч. изд. л. 7,73. Тираж 1616. Заказ 95 .

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство «Медицина», Москва, 101000, Петроверигский пер. 6/8
Оригинал-макет изготовлен в компании ЭлектронИнформ, тел. 120-80-82
Отпечатано в Подольском филиале Чеховского полиграфического комбината
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-053.3-07:616.379-008.6:577.175.722

И. В. Осокина, Л. Н. Щербачева, Н. Б. Лебедев, И. М. Беловалова, А. П. Князева, В. В. Яздовский, И. И. Дедов

ЭНДОГЕННАЯ СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир.– акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Институт иммунологии (дир. – член-корр. РАМН Р. М. Хаитов) Минздравмедпрома РФ, Москва;
Институт медицинских проблем Севера (дир.– проф. В. Т. Манчук) РАМН, Красноярск

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) у детей обладает вариабельностью в отношении клинической манифестации, длительности фазы ремиссии, возможности достижения метаболической компенсации и режимов инсулинотерапии. Маркером, определяющим клиническое течение болезни, является уровень С-пептида, характеризующий остаточную эндогенную секрецию инсулина. Известно, что у детей, больных ИЗСД, на фоне отсутствия функции β-клеток течение заболевания более лабильное, чаще встречаются диабетические осложнения, чем у пациентов с частично сохраненной функцией β-клеток, обеспечивающей лучший метаболический контроль [2, 3, 5, 8].

До настоящего времени окончательно не установлены факторы, влияющие на величину и продолжительность остаточной функции β-клеток у больных ИЗСД [9]. Установлено, что остаточная эндогенная секреция инсулина положительно коррелирует с возрастом больных в момент начала диабета и отрицательно – с давностью заболевания. β-клеточная активность выражена слабее и быстрее прекращается у детей с более ранним возрастом при постановке диагноза [3, 4, 6, 9, 10, 12]. Некоторые авторы рассматривают антитела к островковым клеткам как маркер для предсказания длительности остаточной функции β-клеток при ИЗСД, при наличии которых их функция сохраняется меньший период времени [4-6].

Вопрос о влиянии генетического профиля на уровень эндогенной секреции инсулина у больных ИЗСД до конца не решен. Рядом ученых был проведен анализ вариаций содержания С-пептида в зависимости от наличия HLA-антигенов высокого риска развития ИЗСД [4-6, 9]. Результаты оказались противоречивыми. Одни авторы [6] не обнаружили никакой взаимосвязи. Другие, наоборот, считают [4, 5], что на основании генетического профиля возможно прогнозирование возникновения периода ремиссии и состояния метаболизма у больных ИЗСД. Так, M. Knip и соавт. [5] отмечали у детей, имеющих сочетание HLA-DR3 и HLA-DR4, более быстрое снижение уровня С-пептида, более высокий уровень гликозилированного гемоглобина (Hb A_1), менее продолжительные периоды ремиссии.

Характер остаточной эндогенной секреции инсулина и взаимосвязь HLA-маркеров высокого риска развития ИЗСД и степени деструкции β-клеток у детей младшего возраста, больных ИЗСД, малоизучены [3, 11].

Материалы и методы

В детском диабетологическом отделении Эндокринологического научного центра РАМН обследовано 114 больных ИЗСД детей: 55 мальчиков и 59 девочек в возрасте от 8 мес до 6,5 лет. По возрасту манифестации диабета больные распределялись следующим образом: до 1 года – 12 человек, от 1 года до 3 лет – 64, старше 3 лет – 38.

Все дети обследовались по программе, которая предусматривала общепринятые клинические и лабораторные методы исследования. Кроме того, изучался характер распределения HLA-антигенов, исследовались базальный и постпрандиальный уровень С-пептида в крови, гликемический и глюкозурический профиль, уровень Hb A_1.

Содержание Hb A_1 в эритроцитах определяли колориметрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой по Fluckiger и соавт. в модификации Л. А. Даниловой [1]. По данной методике уровень Hb A_1 у здоровых лиц не превышает 8,2%.

HLA-типирование проведено у 100 больных, средний возраст начала диабета в обследованной группе составил 2,7 ± 1,1 года. Для определения HLA-антигенов использовались сыворотки из коллекции Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови Минздравмедпрома РФ с включением коммерческих сывороток фирм "Boehring" и "Pel-Freez", а также сывороток из коллекции XI международного Воркшопа по гистосовместимости. В анализе учитывали 59 HLA-антигенов I и II классов локусов A, B, DR, DQ. HLA-фенотип устанавливался в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте (антигены II класса – в удлиненном тесте). Контролем нормального распределения HLA-антигенов служили результаты типирования 150 здоровых доноров крови, не состоящих в кровном родстве.

Определение уровня С-пептида проводилось радиоиммунологическим методом с использованием стандартных коммерческих наборов фирмы "Novo Nordisk". У здоровых лиц содержание С-пептида в сыворотке натощак составляет от 0,5 до 1,2 нмоль/л (в среднем 0,37 ± 0,02 нмоль/л), через 1 ч после пищевой нагрузки увеличивается в 3-4 раза (1,5-3,6 нмоль/л), через 2 ч возвращается к исходному уровню. Критерием наличия секреции инсулина у больных ИЗСД считают уровень С-пептида натощак не менее 0,18 нмоль/л.

Результаты и их обсуждение

Средние значения базального уровня С-пептида составили 0,13 ± 0,01 нмоль/л. Остаточная секреция инсулина выявлена у 56,2% детей. Для обозначения группы больных с частично сохранен-

ной функцией β-клеток использовали термин "С-пептидположительные", для остальных пациентов – "С-пептидотрицательные".

Как следует из табл. 1, существует обратная связь между длительностью диабета у детей младшего возраста и наличием остаточной эндогенной секреции инсулина.

При анализе влияния остаточной β-клеточной функции на компенсацию углеводного обмена у обследованных пациентов установлено, что наличие остаточной эндогенной секреции инсулина способствует поддержанию лучшей компенсации углеводного обмена (табл. 2). Об этом свидетельствуют более низкие уровни среднесуточной гликемии и HB A_1 у "С-пептидположительных" больных. Кроме того, компенсация ИЗСД в этой группе детей достигается введением инсулина в меньшей суточной дозе в сравнении с "С-пептидотрицательными" больными.

Изучение распределения HLA-антигенов у детей младшего возраста, больных ИЗСД, позволило выявить маркеры предрасположенности и резистентности к развитию диабета в первые годы жизни. Высокая степень достоверности различий в частоте встречаемости HLA-антигенов у больных детей и в популяции, выдержавшая поправку на число исследованных антигенов (Pcor), установлена для антигенов B8 ($Pcor = 2{,}6 \cdot 10^{-3}$), DR3 ($Pcor = 6{,}3 \cdot 10^{-7}$), DR4 ($Pcor = 7{,}8 \cdot 10^{-12}$), DR3/4 ($Pcor = 1{,}6 \cdot 10^{-9}$), DQw3 ($Pcor = 3{,}4 \cdot 10^{-5}$). Эти антигены являются маркерами высокого риска развития ИЗСД в раннем детском возрасте, а DQw7 ($Pcor = 1{,}1 \cdot 10^{-8}$) – маркером резистентности.

Мы проанализировали влияние HLA-фенотипа, антигенов высокого риска DR3 и/или DR4 на продолжительность и сохранность остаточной эндогенной секреции инсулина (табл. 3).

При сравнении HLA-фенотипов "С-пептидположительных" и "С-пептидотрицательных" больных установлено, что при отсутствии β-клеточной функции достоверно чаще встречались антигены HLA DR3 и/или DR4. Наиболее отчетливо это проявилось в отношении гетерозигот DR3/4 (критерий преобладания 9,81; $p = 0{,}004$), что может свидетельствовать об ассоциации DR3/4 с более выраженной деструкцией β-клеток и тяжелым течением заболевания.

Критерий преобладания показывает, во сколько раз чаще встречается данный антиген у больных с отсутствием эндогенной секреции инсулина в сравнении с "С-пептидположительными" пациентами. Коэффициент достоверности p был рассчитан с помощью двустороннего теста Фишера.

Таблица 1

Наличие остаточной эндогенной секреции инсулина у больных ИЗСД первых лет жизни в зависимости от давности заболевания

Длительность ИЗСД, годы	"С-пептидположительные" больные ($n = 28$), %	"С-пептидотрицательные" больные ($n = 24$), %
До 1	79,6	20,4
1-2	46,2	53,8
2-3	43,7	56,3
3-4	20,0	80,0
Более 4	16,7	83,3

Таблица 2

Показатели углеводного обмена и суточная потребность в инсулине в зависимости от наличия остаточной эндогенной секреции инсулина у больных ИЗСД младшего возраста

Показатели углеводного обмена	"С-пептидположительные" больные	"С-пептидотрицательные" больные
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	8,9 ± 0,5*	11,4 ± 0,6
Hb A_1, %	10,3 ± 0,3*	12,9 ± 0,4
Суточная доза инсулина, Ед/кг	0,66 ± 0,18	0,86 ± 0,14

* $p < 0{,}05$.

Проведенный анализ подтверждает влияние маркеров высокого риска развития ИЗСД, HLA-антигенов DR3 и DR4 на степень нарушения инсулинсекреторной функции поджелудочной железы и указывает на их патогенетическую роль в развитии ИЗСД в младшем детском возрасте.

Выводы

1. Инсулинсекреторная функция поджелудочной железы у детей младшего возраста, больных ИЗСД, значительно снижена.

2. Уровень эндогенной секреции инсулина определяет характер клинического течения диабета.

3. Риск развития ИЗСД у детей в возрасте до 6 лет ассоциирован с HLA-антигенами DQw3, DR3/4, DR4, DR3, B8.

4. На величину и продолжительность функции β-клеток оказывают влияние наличие в HLA-фенотипе маркеров высокого риска развития диабета DR3 и DR4, особенно их сочетания, а также возраст начала и длительность ИЗСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Данилова Л. А., Лопатина Н. И.* // Лаб. дело. -1986. – № 5. – С. 281-283.

2. *Кравец Е. В.* // Педиатрия. – 1983. – № 3. – С. 42-44.

Таблица 3

Наличие остаточной эндогенной секреции инсулина и частота антигенов DR3 и/или DR4 у детей младшего возраста, больных ИЗСД

HLA-антиген	"С-пептидположительные" больные ($n = 23$)		"С-пептидотрицательные" больные ($n = 20$)		Критерий преобладания	p
	абс.	%	абс.	%		
DR3	17	74	7	35	5,26	0,0149
He DR3	6	26	13	65		
DR4	17	74	8	40	4,25	0,0333
He DR4	6	26	12	60		
DR3/4	12	52	2	10	9,81	0,0040
He DR3/4	11	48	18	90		
$DR3^+ DR4^+$	12	52	2	10	42,02	0,0015
$DR3^- DR4^-$	1	0,04	7	35		

3. *Gandullia E., Bonioli E., Montewerde R.* et al. // Pediat. Med. Chir. – 1986. – Vol. 8, N 5. – P. 687-689.
4. *Giordano C., Galluzzo A., Panto F.* et al. // Acta diabetol. lat. – 1987. – Vol. 24, N 4. – P. 317-323.
5. *Knip M., Ilonen J., Mustonen A., Akerblom H. K.* // Diabetologia. – 1986. – Vol. 29. – P. 347-351.
6. *Kolb H., Dannehl K., Gruneklec D.* et al. // Ibid. – 1988. – Vol. 31, N 4. – P. 189-194.
7. *Kusayanagi T.* // Nippon Ikadaigaku Zasshi. – 1989. – Vol. 56, N 2. – P. 103-122.
8. *Madsbad S., Lauritzen E., Faber O. K., Binder C.* // Diabet. Med. – 1986. – Vol. 3, N 1. – P. 42-45.
9. *Rjasanowski I., Michaelis D., Keilacker H.* et al. // Exp. clin. Endocr. – 1987. – Vol. 89, N 2. – P. 216-224.
10. *Sochett E. B., Daneman D., Clarson C., Ehrlich R. M.* // Diabetologia. – 1987. – Vol. 30. – P. 453-459.
11. *Ternaud C., Go V. L. W., Gerich J. E.* et al. // J. Pediat. – 1982. – Vol. 101, N 1. – P. 36-39.
12. *Wallensteen M., Dahlquist G., Persson B.* et al. // Diabetologia. – 1988. – Vol. 31, N 9. – P. 664-669.

Поступила 08.06.94

I. V. Osokina, L. N. Scherbacheva, N. V. Lebedev, I. M. Belovalova, A. P. Knyazeva, V. V. Yazdovsky, I. I. Dedov – ENDOGENOUS SECRETION OF INSULIN AND ITS RELATIONSHIP WITH IMMUNOGENETIC MARKERS IN INFANTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. The level of C-peptide is a marker determining the clinical course of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). The factors influencing the volume of residual exogenous secretion of insulin in IDDM patients are not yet well known. In order to elucidate the effect of HLA-phenotype on the residual function of pancreatic beta-cells and the course of diabetes, 114 children, 55 boys and 59 girls aged 8 months to 6.5 years, suffering from IDDM, were examined. HLA phenotype was detected by the standard microlymphocytotoxic test. Fifty-nine HLA antigens of classes I and II, locuses A, B, DR, DQ were taken into consideration. Basal and radial C-peptide was assessed by radioimmunoassay. The pancreatic insulin-secretory function was found reduced in young patients with IDDM. The mean values of C-peptide were 0.13 ± 0.01 nmol/liter. Residual secretion of insulin was revealed in 56.2% of children. HLA markers of high risk of IDDM development in the first years of life were revealed: DQw3, DR3/4, DR4, DR3, B8 antigens. The markers of high risk of diabetes DR3 and DR4, and moreover, DR3/4, as well as the age by the disease onset and duration of IDDM were found to influence the size and duration of functioning of beta-cells.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-07:616.155.25-008.1

М. И. Балаболкин, А. А. Кубатиев, И. А. Рудько, Е. Н. Голега, Г. Н. Сушкевич

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра общей патологии и патофизиологии (зав. – проф. А. А. Кубатиев) Медицинской академии последипломного образования Минздравмедпрома РФ; кафедра эндокринологии (зав. – проф. М. И. Балаболкин) ММА им. И. М. Сеченова

Известно, что сахарный диабет (СД) довольно часто сопровождается сосудистыми осложнениями, которые приводят к утрате трудоспособности больных и представляют угрозу для их жизни. Развитию микро- и макроангиопатий способствует как поражение эндотелия сосудов, так и нарушение функции тромбоцитов. Многочисленные исследования [4, 6] свидетельствуют о том, что у больных СД I типа увеличен обьем тромбоцитов, укорочена продолжительность их жизни, повышены адгезия, агрегация кровяных пластинок, наряду с усиленным тромбоцитарным синтезом продуктов арахидонового каскада, обладающих тромбогенной активностью.

До настоящего времени не решен вопрос, является ли изменение функции тромбоцитов следствием или причиной сосудистых осложнений при СД. При активации тромбоцитов наблюдается высвобождение вазоактивных веществ из их гранул, которые способны вызвать повреждение эндотелия.

Нарушение функции тромбоцитов у больных СД связывают с влиянием метаболических факторов [6, 14]. Показано, что нормализация уровня глюкозы в крови способствует восстановлению функциональной активности тромбоцитов [5, 7].

В настоящей работе мы решили изучить агрегационную способность тромбоцитов и реакцию выделения тромбоцитарных гранул у больных СД I типа в зависимости от наличия сосудистых осложнений и в процессе лечения их препаратами инсулина человека.

Материалы и методы

Обследовано 17 больных СД I типа в возрасте от 20 до 43 лет с длительностью основного заболевания до 1 года (3 больных), от 5 до 10 лет (5 больных), более 10 лет (9 больных). У 10 больных наблюдали развитие микро- и макроангиопатий, в том числе ретинопатии у 9, нефропатии у 4, ангиопатии нижних конечностей у 4. К моменту начала исследования 16 больных находились в состоянии субкомпенсации (уровень глюкозы в крови колебался от 8,3 до 11,1 ммоль/л), а 1 больной – в состоянии компенсации, вследствие лечения инсулинами короткого и пролонгированного действия (инсулрапом, актрапидом в комбинации с ИЦС, инсулонгом ленте).

12 больных были переведены на одновременное введение инсулинов короткого действия – Humuline S – и пролонгированного – Humuline I – фирмы "ЭЛИ ЛИЛЛИ" (США), а 5 человек – комбинированного инсулина – Humuline, профиль М3 той же фирмы.

Кровь для исследования брали из вены больных в 3,8% цитрате Na до перевода на новые инсулины, через 2, 6 и 12 нед терапии указанными инсулинами.

Агрегацию тромбоцитов и освобождение АТФ изучали методом G. Born в модификации O'Brien с графической регистрацией на люми-агрегометре PICA (Chrono-Log, Havertown, P. A., USA). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 5 и 1 мкМ ("Sigma"), адреналина гидрохлорид в конечной концентрации 1 мкМ ("Sigma"), коллаген в конечной концентрации 4 и 2 мкг/мл ("Chrono-Log").

В процессе колаген- и АДФ-индуцированной агрегации регистрировали выделение тромбоцитами АТФ на люминесцентном канале агрегометра при помощи люциферин-люциферазы (Chrono-Lume-reagent, Chrono-Log) и стандарта АТФ

Таблица 1

Изменение агрегации тромбоцитов (в %) у больных СД 1 типа в процессе лечения

Продолжительность лечения, нед	5 мкМ АДФ		1 мкМ АДФ		1 мкМ адреналина		4 мкг/мл коллагена		2 мкг/мл коллагена	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
2 нед	48,3 ± 4,9 (n = 13)	61,3 ± 1,9 (n = 4)	14,9 ± 2,0**	53,0 ± 5,5*	32,7 ± 5,4	55,7 ± 7,2	57,2 ± 3,3	63,0 ± 4,5	51,4 ± 4,2	66,0 ± 6,0
6 нед	64,2 ± 5,1 (n = 5)	53,9 ± 6,6 (n = 12)	29,3 ± 13,1	22,2 ± 6,4	42,0 ± 11,6	48,5 ± 6,4	70,2 ± 5,9**	64,1 ± 6,1	55,2 ± 8,6	66,9 ± 4,1*
12 нед	56,5 ± 15,5 (n = 2)	41,6 ± 6,0* (n = 15)	10,5 ± 1,5	31,7 ± 4,5*	20,5 ± 0,5*	40,8 ± 5,3	72,0 ± 9,0	50,8 ± 5,3	56,0 ± 19,0	54,3 ± 4,4
Доноры	56,5 ± 3,6		17,6 ± 3,7		35,7 ± 5,1		62,6 ± 2,9		55,8 ± 1,7	
До начала лечения:										
3-я группа	62,3 ± 4,4	-	49,8 ± 5,2*	-	54,2 ± 4,8*	-	58,2 ± 1,2	-	56,2 ± 4,0	-
4-я группа	45,3 ± 7,7	-	23,2 ± 5,4	-	39,3 ± 5,5	-	46,7 ± 7,7	-	35,0 ± 5,0	-

Примечание. Здесь и в табл. 2: приведены средние данные ($M \pm m$); 1-я группа — больные в состоянии субкомпенсации СД, 2-я группа — больные СД в состоянии компенсации, 3-я группа — больные СД с ангиопатиями, 4-я группа — больные с неосложненным СД. Достоверность различий показателей $p < 0,05$: одна звездочка — по сравнению с донорами, две — по сравнению с исходным уровнем.

гой же фирмы. Амплитуду и максимальную скорость агрегации измеряли при помощи прибора Aggro-Link (Chrono-Log).

Статистическую обработку результатов проводили, используя метод Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Агрегация тромбоцитов, индуцированная 5 и 1 мкМ АДФ, 4 мкг/мл коллагена, 1 мкМ адреналина, не отличалась от донорской, но снижалась под воздействием 2 мкг/мл коллагена у больных, у которых отсутствовали сосудистые осложнения. В то же время у больных с выраженными микро- и макроангиопатиями наблюдалось повышение агрегации на малые концентрации АДФ и адреналина и отсутствие различий по сравнению со здоровыми лицами при действии 5 мкМ АДФ и коллагена. Амплитуда агрегации, индуцированной 1 мкМ АДФ, достоверно различалась ($p < 0,05$) у этих двух групп больных (табл. 1). Корреляция не выявлялась между агрегацией тромбоцитов, возрастом больных и длительностью СД. Однако наблюдалось повышение агрегации под воздействием 1 мкМ АДФ ($p < 0,01$) и незначительное снижение ее под воздействием 4 мкг/мл коллагена ($p > 0,05$) в субкомпенсированном состоянии больных.

В процессе лечения перечисленными препаратами инсулина отмечали тенденцию к повышению агрегации, индуцированной 5 мкМ АДФ и 4 мкг/мл коллагена, по сравнению с исходным уровнем и снижение ее под воздействием 1 мкМ АДФ наиболее отчетливо на 6-й неделе исследования. При этом через 6 нед от начала лечения агрегация тромбоцитов у больных СД не отличалась от донорской.

На 12-й неделе инсулинотерапии выявили снижение агрегации, индуцированной 5 мкМ АДФ, и повышение ее под влиянием 1 мкМ АДФ по сравнению со здоровыми лицами. Различий в изменении агрегации тромбоцитов на разные индукторы в зависимости от вида вводимого инсулина не определялось, хотя на 6-й неделе у больных, лечившихся комбинированным инсулином, отмечалась тенденция к более выраженному снижению агрегации, индуцированной 1 мкМ АДФ ($p = 0,08$).

В процессе коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации регистрировали достоверное снижение ($p < 0,05$) количества высвобождаемого АТФ у больных без осложнений по сравнению с донорами. У больных с микро- и макроангиопатиями уровень высвобождаемого АТФ не отличался от донорского и превышал таковой при неосложненном СД (табл. 2). Количество АТФ, высвобождаемого в процессе агрегации тромбоцитов, не коррелировало с длительностью СД и достоверно снижалось у больных в субкомпенсированном состоянии по сравнению с донорами. На фоне терапии инсулинами наблюдали нормализацию уровня высвобождаемого АТФ. Уже на 2-й неделе от начала лечения уровень АТФ, высвобождаемого в процесе коллагениндуцированной агрегации, у больных в компенсированном состоянии достоверно превышал таковой у больных в состоянии субкомпенсации ($p < 0,01$) и не отличался от донорского. Через 12 нед терапии уровень АТФ у больных превышал таковой до терапии и соответствовал донорскому (см. табл. 2).

Несмотря на то, что в течение длительного времени известно об усиленной агрегационной способности тромбоцитов у больных СД, роль тромбоцитарного звена в патогенезе ангиопатий нуждается в уточнении. Многочисленные исследования разных авторов [1, 2] свидетельствуют о том, что агрегация тромбоцитов повышается у больных СД только при наличии у них ретинопатии, нефропатии или поражения коронарных сосудов. Мы также обнаружили увеличение

Таблица 2

Изменение количества АТФ, высвобождаемого в процессе агрегации тромбоцитов, у больных СД I типа на фоне лечения

Продолжительность лечения	Количество АТФ (в нМ на 10^{11} тромбоцитов), высвобождаемого в процессе агрегации, индуцированной			
	5 мкМ АДФ		4 мкг/мл коллагена	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
2 нед	578,0 ± 225,8	1452,2 ± 539,0	866,1 ± 150,9*	1904,7 ± 677,2**
6 нед	595,4 ± 129,6	1434,8 ± 297,0**	1862,6 ± 399,7**	1510,6 ± 391,7
12 нед	1600	1141,3 ± 144,8**	2600	1940 ± 296,4**
Доноры	801,6 ± 165,9		1784,9 ± 283,0	
До начала лечения:				
3-я группа	1231,5 ± 42,5*	-	1444 ± 75,3	-
4-я группа	529,5 ± 129,5	-	457,3 ± 124,1*	-

агрегации тромбоцитов под воздействием малых концентраций АДФ и адреналина и отсутствие изменений под влиянием 5 мкМ АДФ и коллагена у больных СД с ангиопатиями. Агрегационная способность тромбоцитов не отличалась от донорской у больных, у которых отсутствовали клинически выраженные сосудистые осложнения.

Полученные нами результаты подтверждают данные других исследователей [6, 7], отмечавших повышение агрегации тромбоцитов под влиянием низких концентраций АДФ, арахидоновой кислоты у больных СД при наличии микро- и макроангиопатий и отсутствие нарушений функции кровяных пластинок у больных без осложнений [8].

В то же время наряду с измененной агрегационной активностью тромбоцитов мы выявили снижение количества высвобождаемого АТФ в процессе АДФ- и коллагениндуцированной агрегации по сравнению с донорским у больных СД независимо от наличия сосудистых осложнений. При этом более низкий уровень АТФ наблюдался у больных без ангиопатий.

На наш взгляд, полученные нами данные свидетельствуют о гиперактивации тромбоцитов и опустошении гранул кровяных пластинок при неосложненном СД, чем, вероятно, обусловлено отсутствие повышенной агрегации в плазме, богатой тромбоцитами у данной категории больных. R. Jones и соавт. [8] выявили усиление коллаген- (1мг/л) и арахидонатиндуцированной агрегации тромбоцитов в цельной крови больных с неосложненным СД, но не отмечали никаких различий в агрегации у больных по сравнению с донорами при использовании больших концентраций коллагена (5 мг/л). Повышенная активация тромбоцитов в кровотоке у больных СД, по мнению ряда авторов [10, 11], обусловлена влиянием АДФ, высвобождающегося из эритроцитов.

Результаты наших исследований соответствуют данным других авторов, отмечавших высокий уровень β-тромбоглобулина и 4-го фактора тромбоцитов (показателей дегрануляции тромбоцитов) в плазме крови не только у больных с ретинопатией [1, 2], но и у больных без сосудистых осложнений [6, 12] по сравнению с донорами.

Механизмы нарушения функции тромбоцитов при СД остаются до конца неизученными. В то же время, в качестве основных факторов, способствующих изменению тромбоцитов при СД, рассматривают инсулин и глюкозу, последнюю благодаря вызываемому гликозилированию белков тромбоцитарных и эритроцитарных мембран [13]. Повышенное гликозилирование тромбоцитарных белков отмечали у больных СД I типа в состоянии декомпенсации [13].

Восстановление функциональной активности тромбоцитов при СД связывают с нормализацией уровня глюкозы в крови, наблюдающейся на фоне инсулинотерапии [14]. Результаты работ разных авторов [14] свидетельствуют о снижении агрегации тромбоцитов на АДФ, ристоцетин, коллаген и исчезновении тромбоцитарных агрегатов в крови больных СД при введении инсулина. При лечении данными инсулинами мы наблюдали восстановление функциональной активности тромбоцитов до донорского уровня через 6 нед от начала терапии независимо от вида применяемых инсулинов.

Ранее M. Trovati и соавт. [13] продемонстрировали снижение на фоне инсулинотерапии агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, тромбоцитактивирующим фактором, адреналином, коллагеном, арахидоновой кислотой в дозо- и времязависимых реакциях. Ингибирующее действие инсулина опосредуется, по их мнению, не через нарушение синтеза цАМФ или же тромбоксана A_2, а благодаря изменению свойств мембраны тромбоцитов. Авторы полагают, что повреждение функции тромбоцитов при СД вызвано недостаточностью инсулина.

Таким образом, полученные нами данные не оставляют сомнений в том, что повышенная активация тромбоцитов сопровождает развитие микро- и макроангиопатий у больных с неосложненным СД. Улучшение течения диабета, наблюдаемое под влиянием инсулинотерапии, восстанавливает нарушенную функцию тромбоцитов у данной категории больных.

Выводы

1. Развитие микро- и макроангиопатий у больных с неосложненным СД сопровождается повышенной активацией тромбоцитов.

2. Компенсация диабета инсулинами человека восстанавливает нарушенную функцию тромбоцитов у больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dallinger K. J. C., Jennings P. E., Toop M. J.* et al. // Diabet. Med. – 1987. – Vol. 4. – P. 44-48.
2. *Fristchi J., Christe M., Lammle H.* et al. // Thromb. Haemostas. – 1984. – Vol. 52, N 3. – P. 236-239.

3. *Gistinger C. H., Schernthaner G.* // Diabet. Res. – 1986. – Vol. 3. – P. 401-405.
4. *Gistinger C., Watanabe J., Colwell J. A.* // Prostagl. Leuk. Essentl. Fatty Acids. – 1990. – Vol. 40. – P. 169-176.
5. *Guigliano D., Musso L., Tirelli A.* et al. // Diabetologia. – 1982. – Vol. 23. – P. 545.
6. *Hendra T., Betteridge D. S.* // Prostagl. Leuk. Essentl. Fatty Acids. – 1989. – Vol. 35. – P. 197-212.
7. *Hiramatsy K., Nozaki H., Arimori S.* // Diabetologia. – 1987. – Vol. 30. – P. 310-313.
8. *Jones R. J., Delamothe A. P., Curtis L. D.* et al. // Diabet. Med. – 1985. – Vol. 2. – P. 105-109.
9. *Kubisz P., Arabi A., Holan J., Cronberg S.* // Haemostasis. – 1984. – Vol. 14. – P. 347-353.
10. *Loesche W., May J., Heptinstall S., Till U.* // Stud. biophys. – 1990. – Vol. 134. – P. 87-90.
11. *May J., Loesche W., Heptinstall S.* // Thromb. Res. – 1990. – Vol. 59. – P. 489-495.
12. *Sampietro T., Lenzi S., Cechetti P.* et al. // Clin. Chem. – 1986. – Vol. 32. – P. 1328-1331.
13. *Trovati M., Anfossi G., Cavalot F.* et al. // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 780-786.
14. *Watanabe J., Wohltmann H. J., Klein R. L.* et al. // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1652.

Поступила 22.11.93

M. I. Balabolkin, A. A. Kubatiyev, I. A. Rudko, Ye.N. Golega, G. N. Sushkevich – PLATELET FUNCTIONAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Platent aggregability and the reaction of isolation of thrombocytic granules were studied in 17 patients with type I diabetes mellitus with and without vascular involvement over the course of therapy with human insulin preparations (Lilly, France). Platelet aggregation in response to low concentrations of ADP and adrenalin was found increased; in patients with angiopathies no changes were induced by 5 mcM of ADP and collagen. In the patients without vascular involvement platelet aggregation was the same as in donors. The content of ATP released in the course of ADP or collagen-included aggregation reduced in the diabetics in comparison with donors irrespective of the presence of vascular complications, the lower level of ATP observed, however, in the patients without angiopathies. Our data indicate platelet hyperactivation and devastation of platelet granules in uncomplicated diabetes mellitus. Therapy with Lilly insulins was conducive to recovery of the functional activity of platelets which normalized 6 weeks after therapy was started, no matter what types of insulin were administered. The detected changes seem to be largely due to the effects of insulins proper but not so much to the compensation of glucose level, because they were unidirectional in the groups of patients with subcompensated and compensated diabetes.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-002-092:612.017.1]-07

Е. Е. Потемкина, Д. С. Рафибеков, Е. Е. Фомина, Н. В. Пешева, А. П. Калинин

ГУМОРАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ИММУННЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Кыргызский медицинский институт, Бишкек

В последнее десятилетие продолжались интенсивные углубленные исследования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), результаты которых обобщены в ряде фундаментальных обзоров [4, 9, 12]. Установлена ведущая роль иммунной системы (ИС) в развитии аутоагрессивных процессов в ЩЖ.

Достижения современной клинической иммунологии позволяют с достаточно высокой точностью определить уровень, глубину и характер дисбаланса иммунорегуляторных факторов, уточнить иммунопатогенетические механизмы "формирования" аутоиммунитета и открывают возможности использования направленного иммуномодулирования. В то же время трудности диагностики и лечения аутоиммунного тиреоидита (АИТ) связаны именно с необходимостью комплексной оценки важнейших регулирующих систем (включая иммунную), которая не всегда возможна даже в крупных диагностических центрах. С другой стороны, уже накопленные фактические данные требуют соответствующего обобщения и прежде всего установления клинической значимости иммунологических тестов, интегрально отражающих происходящие в ЩЖ процессы. Также необходима целенаправленная разработка показаний и противопоказаний к использованию иммунотропных препаратов.

Целью настоящего исследования явилось установление изменений в состоянии гуморальных и клеточных иммунных факторов у больных АИТ в связи с функциональным состоянием ЩЖ.

Материалы и методы

Иммунологическая характеристика проведена у 102 больных АИТ. Возраст больных колебался от 16 до 74 лет. У 43 больных отмечался эутиреоз (1-я группа), у 18 – компенсированный (2-я группа) и у 41 – декомпенсированный (3-я группа) гипотиреоз. Диагноз верифицирован на основании клинических данных, результатов гистологических исследований тиреоидной ткани у ранее оперированных больных и/или цитологического исследования биоптата, полученного при тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии, сканирования, ультразвукового исследования, определения уровня тиреоидных гормонов и ТТГ. Окончательный диагноз устанавливался с учетом иммунологических данных.

Оценка состояния ИС проводилась по 16 параметрам, отражающим состояние гуморального, клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. При "формировании" клинико-иммунологического диагноза учитывали как количественные, так и качественные (функциональные) характеристики, основанные на комплексной оценке иммунорегулирующих систем. Интерпретация полученных результатов осуществлялась с учетом данных аналогичного обследования 35 доноров. Тестирование проводилось в соответствии с рекомендациями Института иммунологии Минздравмедпрома РФ и кафедры иммунологии Российского государственного медицинского университета [5, 6]. Уровень трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), ТТГ определяли с использованием радиоиммунологического метода.

Содержание иммуноглобулинов классов A, M, G определяли с помощью радиальной иммунодиффузии (РИД) [2], а учет реакции и построение калибровочной кривой осуществляли на ПЭВМ с использованием специальной программы РИД. Компоненты комплемента и С1-ингибитор определяли в РИД с применением моноспецифических антисывороток про-

Таблица 1

Сывороточные иммуноглобулины и частота дисиммуноглобулинемии в зависимости от функционального состояния ЩЖ ($M \pm m$)

Группа больных	IgA				IgM				IgG			
	г/л	дисглобулинемия			г/л	дисглобулинемия			г/л	дисглобулинемия		
		всего больных	↓	↑		всего больных	↓	↑		всего больных	↓	↑
1-я	2,3 ± 0,2*	16(38)	3(6)	13(32)	1,8 ± 0,19**	19(45)	2(6)	17(39)	14,4 ± 1,5*	19(45)	5(13)	14(32)
2-я	2,4 ± 0,3*	10(54)	2(9)	8(45)	1,7 ± 0,19*	10(54)	0	10(54)	16,8 ± 0,8**	13(73)	0	13(73)
3-я	2,6 ± 0,2*	14(35)	1(4)	13(31)	2,3 ± 0,3*	24(60)	1(4)	23(56)	18,7 ± 1,2***	30(73)	1(4)	29(69)
Доноры	1,8 ± 0,2				0,96 ± 0,07				11,5 ± 9,5			

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: в скобках — % больных; ↓, ↑ —соответственно понижение и повышение. Достоверность вычисляли по отношению к донорам: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

Таблица 2

Компоненты комплемента и частота дисбаланса в зависимости от функционального состояния ЩЖ ($M \pm m$)

Группа больных	C3				C4				C1-ингибитор			
	г/л	дисбаланс			г/л	дисбаланс			г/л	дисбаланс		
		всего больных	↓	↑		всего больных	↓	↑		всего больных	↓	↑
1-я	1,5 ± 0,2	14(32)	5(12)	9(20)	0,4 ± 0,05	36(82)	18(41)	18(41)	0,4 ± 0,04	18(43)	6(14)	12(29)
2-я	1,9 ± 0,2**	5(29)	-	5(29)	0,1 ± 0,03**	14(80)	14(80)	0	0,3 ± 0,05	4(20)	0	4(20)
3-я	1,4 ± 0,1	12(30)	4(10)	8(20)	0,3 ± 0,05	38(92)	20(50)	18(420	0,3 ± 0,02	15(36)	10(22)	5(14)
Доноры	1,1 ± 0,2				0,3 ± 0,01				0,4 ± 0,05			

изводства НИИ им. Н. Ф. Гамалеи и МНИИЭИ им. Г. Н. Габричевского. Коэффициент вариации для РИД составлял не более 10%. Антитела к антигенам ЩЖ определяли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением сенсибилизированных тиреоглобулином или микросомальной фракцией полистироловых планшет производства НПО "Гормон" и "Иммунотех". Конъюгатами служили антиизотипические сыворотки, меченные пероксидазой хрена (МП "Иммунотест"). Оценка реакции проводилась на автоматизированной фотометрической системе, а постановка ИФА — в соответствии с методическими указаниями [3]. Коэффициент вариации для ИФА не более 7%.

Выделение лимфоцитов проводили в градиенте плотности по методу A. Böyt [10] в модификации отечественных авторов [6], подсчет количества лейкоцитов и лимфоцитов — в камере Горяева. Лимфоциты после оценки их жизнеспособности (с помощью 0,1% раствора трипанового синего) использовались в тесте как количественной оценки иммунорегуляторных лимфоцитов, так и определения их функциональной активности.

Тотальная популяция Т-клеток оценивалась в цитотоксическом тесте (ЦТТ) с использованием анти-Т-глобулина [7]. Оценка соответствующих данных проводилась на основании анализа цитотоксического индекса (ЦТИ), который позволяет установить процент клеток с соответствующим антигенным маркером (популяция Т-клеток). Субпопуляции Т-клеток, экспрессирующих E-, Fc_γ-, Fc_μ-, E_m-рецепторы, определяли с применением различных вариаций метода розеткообразования [5, 6, 10].

Для оценки функциональной активности нейтрофилов использовали латекс-тест [5] и реакцию восстановления тетразолия нитросинего, предложенную B. Park и соавт. [11] и модифицированную отечественными авторами [8]. У некоторых больных она оценивалась с помощью хемилюминесцентного анализатора [1].

Результаты и их обсуждение

Выявлено статистически значимое повышение содержания IgA и IgG у больных 3-й группы и увеличение содержания IgM у больных всех групп (табл. 1). Более чем у 50% больных с гипотиреозом отмечена дисиммуноглобулинемия различной степени выраженности. Увеличение количества IgA выявлено у 38% больных, IgM — у 55% и IgG — у 71%. Гиперглобулинемия была более выраженной при декомпенсированном гипотиреозе. Снижение содержания IgM и IgG отмечено лишь у больных эутиреозом или декомпенсированным гипотиреозом (1-я и 3-я группы).

При незначительных колебаниях усредненных показателей по большинству тестов системы комплемента, характерных для больных АИТ всех групп (табл. 2), у 1/3 больных отмечены изменения показателей C3, у 80-90% — C4 и более чем у 1/3 — C1-ингибитора. Как видно из табл. 2, чаще изменения в системе комплемента отмечались у больных 1-й и 3-й групп. Нарушения показателей C4 были характерны для больных 2-й и 3-й групп. Приведенные данные свидетельствуют, что система комплемента у больных АИТ характеризуется нарастанием количества некоторых комплементов, что, в свою очередь может указывать на активное ее участие в аутоагрессии.

Выявлено увеличение частоты встречаемости антител к антигенам ЩЖ у большинства больных, при этом максимальная частота их встречаемости, как и их наиболее высокий титр, отмечены у больных с гипотиреозом (табл. 3).

Выраженность качественных и количественных изменений иммунного гомеостаза при АИТ также зависит от функционального состояния ЩЖ. Наибольшей она была у больных с декомпенсированным гипотиреозом.

Говоря о клеточном звене ИС, нельзя особо не подчеркнуть нарушения, характерные для больных с гипотиреозом (табл. 4). Наибольшие изменения, максимально выраженные при гипотиреозе, касались Т-системы (в частности, клеток с супрессорной активностью). Отмечалось резкое

Таблица 3

Уровень и частота выявления аутоантител к ЩЖ в зависимости от ее функционального состояния ($M \pm m$)

Группа больных	АтТг		АтМСАг	
	усл. ед. опт. пл.	всего больных	усл. ед. опт. пл.	всего больных
1-я	1,0 ± 0,13**	32(75)	1,1 ± 0,15**	32(75)
2-я и 3-я	1,4 ± 0,2**	55(93)	1,2 ± 0,2**	46(77,5)
Доноры	0,35 ± 0,02	3(8,7)	0,45 ± 0,03	3(8,7)

Таблица 4

Клеточный и фагоцитарный факторы ИС у больных АИТ ($M \pm m$)

Группа больных	ЦТИ	Е-РОК	Ea-РОК	T_γ	ИРИ	Em-РОК	Латекс	НТС
1-я	77,0 ± 4,0	39, 7 ± 3, 0 / 19 (44)	35, 0 ± 2, 0 / 11 (26)	13, 0 ± 0, 9 / 25 (58)	6,4 ± 2,0	4, 0 ± 0, 8 / 9 (21)	44, 6 ± 9, 0 / 13 (32)	4,0 ± 1,7
2-я	76,5 ± 2,0	33, 6 ± 6, 0 / 12 (67)	38, 0 ± 3, 4 / 0	17, 0 ± 3, 0 / 10 (55)	6,5 ± 1,9	4, 0 ± 0, 6 / 6 (33)	22, 8 ± 3, 0 / 14 (80)	1,5 ± 0,5
3-я	76,5 ± 2,0	32, 0 ± 4, 0 / 29 (71)	31, 5 ± 2, 3 / 5 (13)	11, 6 ± 0, 8 / 36 (87)	6,5 ± 1,9	4, 0 ± 0, 6 / 14 (35)	22, 8 ± 3, 0 / 33 (80)	1,5 ± 0,5
Доноры	75,0 ± 1,6	52,3 ± 1,8	25,0 ± 1,8	20,7 ± 0,8	2,7 ± 0,1	6,5 ± 1,2	46,4 ± 2,5	2,9 ± 0,8

Примечание. В числителе — показатель (в %) количества активных по соответствующему параметру клеток, в знаменателе — абс. число и % дефицита параметра (в скобках).

угнетение функции захвата и умеренное снижение ферментативной активности нейтрофилов у больных с гипотиреозом, что можно объяснить влиянием метаболического дисбаланса (накопление токсичных продуктов, циркулирующих иммунных комплексов). Определение активности нейтрофилов с использованием люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) выявило снижение спонтанной ХЛ (адгезивные свойства клеток) при сохранении высокой ферментативной активности (индуцированная зимозаном ХЛ).

Индивидуальный анализ иммунограмм показал, что при эутиреозе и компенсированном гипотиреозе чаще отмечается усиление иммунологического реагирования (значительное повышение процента Т-активной субпопуляции, гиперактивация Е-рецептора у некоторых больных, сохранение функции фагоцитов у большинства больных), у лиц с гипотиреозом нарастает процент (до 23) дефицита Т-активной субпопуляции лимфоцитов. Отсутствие гиперактивности Е-рецептора при декомпенсированном гипотиреозе и резкое снижение процента Tγ-субпопуляции лимфоцитов можно объяснить развитием адаптационных механизмов.

Важно подчеркнуть факт выявления нормальных показателей тотальной популяции Т-клеток, выявленных в ЦТТ, при резком снижении показателей Е-РОК. Очевиден практический вывод об изолированной ингибиции Е-рецептора у большинства больных АИТ и о необходимости одновременного использования ЦТГ и Е-РОК для оценки популяций Т-клеток. Установление причин угнетения экспрессии Е-рецептора и роли этого феномена в развитии АИТ требует дальнейшего изучения, гипериммуноглобулинемию можно считать компенсаторным механизмом. Требует подтверждения и объяснения снижение показателей С4-компонента комплемента у некоторых больных.

Латекс-тест при АИТ не является достаточно адекватным параметром. С нашей точки зрения, ХЛ является методом, более объективно отражающим специфическую активность фагоцитирующих клеток.

При лечении АИТ необходимо проводить иммунологический мониторинг с учетом определения количества активированных Т-лимфоцитов, свидетельствующих об их высокой готовности к участию в иммунологических и/или иммунопатологических реакциях.

Выводы

1. Состояние ИС больных АИТ находится в прямой связи с функциональным состоянием ЩЖ.
2. АИТ характеризуется гипериммуноглобулинемией; дефицитом ER-позитивных клеток, резким снижением Fc_γ R-позитивных клеток, накоплением Т-активных клеток.
3. Для количественной оценки тотальной популяции Т-клеток при АИТ целесообразно использовать ЦТТ, а для функциональной характеристики Т-лимфоцитов — Е-РОК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изучение функционального состояния фагоцитов человека (кислородный метаболизм и подвижность клеток): Метод. рекомендации. — М., 1988.
2. Иммунохимическая диагностика гаммапатий: Метод. рекомендации. — М., 1984.
3. Иммуноферментный анализ: Метод. указания. — Казань, 1985.
4. *Калинин А. П., Потемкина Е. Е., Пешева Н. В., Рафибеков Д. С.* // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 1. — С. 56-58.
5. Оценка субпопуляций Т-лимфоцитов у человека: Т-супрессоры и Т-помощники: Метод. рекомендации. — М., 1982.
6. Оценка иммунного статуса человека: Метод. рекомендации. — М., 1984.
7. Порядок и методы контроля иммунологической безопасности вакцин.: Общие метод. принципы. — М., 1989.
8. Способы оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод. рекомендации. — Казань, 1979.
9. *Amino N.* // Clin. Endocr. Metab. — 1988. — Vol. 2, N 3. — P. 591-617.
10. *Boym A.* // Scand. J. clin. Lab. Invest. — 1968. — Suppl. 97. — P. 28-35.
11. *Park B. H., Fikrig M., Smithwick E. M.* // Lancet. — 1968. — Vol. 2. — P. 532-534.
12. *Strakosch C. K.* // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307, N 24. — P. 1499-1507.

Поступила 14.04.94.

Ye.Ye.Potyomkina, D. S. Rafibekov, Ye.Ye.Fomina, N. V. Pesheva, A. P. Kalinin — HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE FACTORS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Summary. Special immunological methods of investigation were used in the examinations of 102 patients with autoimmune thyroiditis. Group 1 were 43 patients with euthyrosis, group 2 18 subjects with compensated, and group 3 41 patients with decompensated hypothyrosis. Humoral, cell-mediated, and phagocytic

factors of the immunity were assessed by 16 parameters, and the findings interpreted in correlation with the findings of similar examinations of 35 donors. Marked changes in the T-cellular and humoral components of the immunity system were revealed, which depended on the function of the thyroid. These changes were the most expressed in decompensated hypothyrosis. Individual analysis showed that euthyrosis and compensated hypothyrosis are more often associated with increased immunologic reaction. The absence of E- receptor hyperreactivity in compensated hypothyrosis and a sharp reduction of T-gamma lymphocyte subpopulation may be explained by the development of adaptation mechanisms. The authors necessitate simultaneous use of the cytotoxic test and E-RFC test for the assesstment of T-cell populations. They emphasize the importance of immunologic monitoring over the course of treatment of patients with autoimmune thyroiditis.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616-056.232-079.4:615.357.453.03

С. С. Панкова, Т. И. Бурая, Н. П. Гончаров

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ НИЗКОРОСЛОСТИ

Эндокринологический центр РАМН, Москва

Достаточно распространенной патологией юношеского и подросткового возраста является задержка роста (ЗР). Как известно, основным регулятором роста является соматотропный гормон гипофиза (СТГ), а его абсолютный дефицит приводит к самой тяжелой форме ЗР – гипофизарному нанизму. Все остальные формы ЗР связаны или с относительным дефицитом СТГ или с ослаблением его тканевого эффекта, возникающего в результате влияния различных экзо- и эндогенных факторов: генетических, соматических, эндокринных, социальных и т.д. Для проведения адекватной терапии различных форм ЗР необходима правильная оценка состояния соматотропной функции гипофиза. Определение базального уровня СТГ в крови малоинформативно, так как чувствительность современных методов позволяет считать нормальное содержание гормона роста в интервале от 0 до 10 нг/мл. Ряд исследователей отмечают, что при обследовании здоровых лиц содержание СТГ в крови у 97% не превышает 7 нг/мл. Кроме того, следует учитывать, что состояние стресса и утренняя гипогликемия (феномен "утренней зари") вносят определенный вклад в повышение уровня гормона роста в крови. Поэтому для оценки соматотропной функции гипофиза используется ряд функциональных тестов: инсулиновая гипогликемия, физическая нагрузка, исследование ритмической секреции, использование фармакологических стимуляторов (L-DOPA, клофелин, метоклопрамид, аргинин). В медицинской практике считается, что соматотропная функция гипофиза сохранена в том случае, если в ходе функциональных проб уровень СТГ в крови превышает 6-8 нг/мл, особенно если подтверждается двумя пробами: инсулиновой и клофелиновой [1]. Однако обе эти пробы в практическом плане небезопасны: они несут в себе угрозу возникновения коллаптоидного состояния при возможном неуправляемом снижении артериального давления (проба с клофелином) или острой гипогликемии (инсулиновая проба). Учитывая данные литературы о высокой чувствительности соматотрофов к воздействию глюкокортикоидов в культуре тканей [4] и целостном взрослом организме [2, 3] и наш опыт, свидетельствующий о нормализации ритмической деятельности секреции СТГ в случаях ремиссии заболеваний, связанных с нарушением биосинтеза стероидов (болезнь Иценко–Кушинга, ППР, АГС), мы поставили перед собой задачу выявить способность глюкокортикоидов стимулировать выброс СТГ у низкорослых детей. Способность соматотрофов отвечать на введение дексаметазона (Д) выбросом СТГ сравнивали с подъемом уровня гормона роста на введение клофелина [5].

Материалы и методы

Обследовано 39 детей (19 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от 8 до 14 лет. У всех детей наблюдалась значительная задержка роста ниже 3-го перцентиля. Клофелин и Д давали внутрь натощак. Доза клофелина составила 0,15 мг/м² поверхности тела, Д – 0,15 мг/кг, но не более 8 мг. Кровь из вены в количестве 1 мл после приема Д брали до исследования и через каждые 30 мин в течение 3,5 ч у 8 детей после приема Д. После того, как было выяснено, что максимальный подъем уровня СТГ наблюдался на 180-й минуте после введения Д, у всех остальных детей кровь брали до исследования и через 180 мин после введения Д. При проведении пробы с клофелином использовалась схема, предложенная в НИИ эндокринологии и обмена веществ (Киев): кровь брали дважды до введения клофелина и через 90 мин после его введения. Клофелин и Д давали детям с интервалом 2-3 дня в разной последовательности. У всех детей при проведении проб измеряли артериальное давление. У 2 детей после введения клофелина отмечалось резкое снижение артериального давления, 1 ребенку потребовалось срочное введение кофеина. Прием Д не вызывал каких-либо жалоб со стороны пациентов, и объективно не отмечалось ухудшения состояния. В ряде случаев проводилась дополнительная проба с инсулином.

Уровень СТГ в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов, разработанных в Институте экспериментальной эндокринологии ЭНЦ РАМН (старший научный сотрудник Г. П. Елизарова, зав. лабораторией доктор мед. наук А. А. Булатов).

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Д является эффективным стимулятором секреции гормона роста у детей в тех случаях, когда задержка роста вызвана причинами, не связанными с его дефицитом. В таблице приведены показатели секреции СТГ до и после стимуляции Д у детей с различными формами низкорослости (гипофизарный нанизм, генетический синдромальный нанизм, конституциональная семейная

Содержание гормона роста в сыворотке крови (в нг/мл) до и после введения Д и клофелина у детей с различными формами нарушения роста

Диагноз	До введения Д	После введения Д	До введения клофелина	После введения клофелина
Гипофизарный нанизм ($n = 9$)	0,5	0,5	0,5	0,5
Другие формы низкорослости ($n = 30$)	1,61 ± 0,79	33,2 ± 10,6	1,4 ± 0,45	22,9 ± 4,87
Пределы колебаний	От 0,3 до 11,8	От 6,9 до 50	От 0,3 до 9,8	От 4,9 до 40

низкорослость, пропорциональная задержка физического и полового развития конституционального генеза, синдром Шерешевского—Тернера, соматогенный нанизм, преждевременное половое созревание, гипотиреоз). Базальный уровень секреции у всех детей с низкорослостью соответствовал результатам, приводимым в литературе, и колебался от величин, выходящих за нижние пределы чувствительности методов, до 11,8 нг/мл. В среднем подъем уровня СТГ после введения Д на 180-й минуте превышал базальный уровень в 8,6 раза. Размах индивидуальных колебаний составлял 6,9-50 нг/мл. Минимальное увеличение уровня СТГ было четырехкратным, максимальное в 50 раз. При сравнении средних показателей секреции СТГ после проведения пробы с клофелином видно, что уровень СТГ возрастал в 6,7 раза (при максимальном увеличении в 50 раз). Во всех случаях наблюдаемый подъем уровня СТГ после введения Д соответствовал таковому после введения клофелина.

Анализ индивидуальных кривых секреции СТГ после введения Д показал, что максимальный выброс СТГ наблюдался на 180-й минуте у всех детей с задержкой роста. У детей с гипофизарным нанизмом отсутствовал подъем уровня СТГ после введения Д. Первоначальный диагноз ставился после введения Д и подтверждался в ряде случаев отсутствием подъема уровня СТГ после введения клофелина и инсулина.

Таким образом, в тех случаях, когда задержка роста не связана с дефицитом СТГ, введение Д с последующим определением уровня СТГ в сыворотке крови убедительно информирует о сохранности соматотропной функции гипофиза. Объективные показатели состояния организма ребенка, диагностическая информативность, одинаковый подъем уровня гормона роста у мальчиков и девочек, возможность проведения данной пробы в домашних и амбулаторных условиях дает нам право рекомендовать использование пробы с Д в качестве функционального теста для оценки состояния соматотропной функции гипофиза. Вопрос о минимальном количественном критерии для оценки сохранности соматотропной функции гипофиза с помощью Д является таким же сложным, как и оценка результатов при использовании других нагрузочных проб, и должен решаться в совокупности с клиническими признаками заболевания. Окончательно вопрос может быть решен по мере накопления опыта. В настоящее время авторы придерживаются международного стандарта и считают сохранной соматотропную функцию гипофиза, если при проведении дексаметазоновой пробы уровень СТГ в крови не ниже 6-8 нг/мл.

Выводы

1. Дексаметазон стимулирует выброс гормона роста у низкорослых детей, задержка роста которых не связана с абсолютным дефицитом СТГ.

2. Дексаметазон может быть использован в качестве функциональной пробы для выявления сохранности соматотропной функции гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антошкина А. Н., Беникова Е. А., Деревянко Е. А., Эпштейн Е. В.* // Пробл. эндокринол. — 1989. — Т. 35, № 5. — С. 11-14.
2. *Casanueva F. F., Burguera B., Tome M.* // Neuroendocrinology. — 1988. — Vol. 47. — P. 46-49.
3. *Casanueva F. F., Burguera B., Murnais C., Dieguez C.* // J. clin. Endocr. — 1990. — Vol. 70. — P. 234-237.
4. *Diamond D. J., Goodman H. M.* // J. molec. Biol. — 1985. — Vol. 181, N 1. — P. 41-62.
5. *Панкова С. С., Бурая Т. И.* Пат. 2006866. Способы диагностики низкорослости у детей.

Поступила 22.03.94

S. S. Pankova, T. I. Buraya, N. P. Goncharov — USE OF DEXAMETHASONE FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DWARFISM

Summary. The capacity of somatotrophs to respond with secretion of growth hormones to dexamethasone administration was studied in children with different forms of dwarfism. In cases of growth delay caused by deficiency of growth hormone the content of STH during dexamethasone test was at the basal level. In the rest cases blood plasma (serum) STH levels increased at the 180th min after dexamethasone administration. A 6 to 50-fold increase of blood STH level was observed in the presence of intact somatotropic function of the hypophysis. Dexametasone is recommended for the assessment of the function of somatotrophic state in practical medicine.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.432-006.88-073.432.19

Л. Е. Кирпатовская, Т. А. Ахадов, Л. К. Дзеранова, Е. И. Марова, А. К. Кравцов, Р. Я. Снегирева, Е. Е. Макаровская, И. А. Иловайская

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОГО И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОГО ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОЛАКТИНОМ ГИПОФИЗА

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

В последние годы стало очевидным, что количество больных с гиперпролактинемией и развитием у них опухолевого процесса в гипофизе чрезвычайно велико. Клинический опыт дает основание утверждать, что анализ только лишь клинико-рентгенологических изменений не всегда отражает истинный процесс в селлярной области, а также величину, направление распространения и взаимоотношения пролактином с соседними анатомо-физиологическими структурами. Все это затрудняет определение возможностей и объем лечебных мероприятий. Особую актуальность приобретают эти проблемы с развитием протонного облучения гипофиза и микрохирургической трансфеноидальной аденомэктомии. На данный момент наиболее перспективными методами визуализации гипоталамо-гипофизарной области стали рентгеновская компьютерная томография (КТ) и томография резонансная (МРТ) [3, 4, 9]. Целью настоящей работы явилось сравнение возможности краниографии, КТ и МРТ в диагностике пролактином гипофиза.

Материалы и методы

Обследовано 57 женщин с синдромом гиперпролактинемии, имеющих на краниограммах турецкое седло с размерами в пределах нормы, на верхней границе нормы, незначительно и умеренно превышающими ее [1, 2]. Все пациенты были в возрасте от 16 до 40 лет с длительностью заболевания от 6 мес до 20 лет.

КТ-исследование проводилось 49 больным на компьютерных томографах СОМАТОМ-Д-2 (ФРГ) и СЕ-1000 (Франция) с использованием аксиальных и фронтальных срезов и сагиттальной реконструкции изображения. Зона исследования включала турецкое седло, основную пазуху, кавернозные синусы, супраселлярную область. Исследование проводилось шагом томографа 2 мм, до и после контрастного усиления изображения 40 мл 76% раствора верографина. При этом оценивались следующие параметры: изменение плотности, увеличение размеров, отклонение ножки гипофиза, выбухание диафрагмы турецкого седла.

МРТ-исследование выполнено 38 больным на томографе"ТОМИКОН ВМТ 1100" фирмы "БРУКЕР" (ФРГ), с напряженностью магнитного поля 0,24 Т в МРТ-лаборатории больницы РАМН.

Использовали многослойный метод получения томограмм с серией эхо-изображений, по которым рассчитывались количественные МРТ-параметры (показатель относительной интенсивности сигнала и времени релаксации T_1, T_2). МРТ-исследование проводилось в положении больной лежа на спине в аксиальных, сагиттальных и фронтальных проекциях, без предварительной подготовки и использования контрастных веществ. Главными диагностическими критериями пролактиномы гипофиза являлись размеры и состояние контуров гипофиза, направление роста его по отношению к окружающим структурам и характер МР-сигнала от аденогипофиза. У всех больных определяли концентрацию общего иммунореактивного пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с использованием стандарта ПРЛ МРС 75/504.

На основании данных обследования все больные были разделены на 3 основные группы: 1-я группа – больные с микропролактиномами (микПРЛ), размер аденом от 2 до 10 мм; 2-я группа – больные с макропролактиномами (макПРЛ), размер аденом от 10 мм и более; 3-я группа –больные с идиопатической гиперпролактинемией (ИПРЛ) без рентгенологических, КТ- и МРТ- признаков аденомы гипофиза.

Результаты и их обсуждение

Во всех клинических случаях ключевым звеном в развитии гиперпролактинемического гипогонадизма, безусловно, является повышение уровня ПРЛ.

При изучении гормонального статуса больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом определено, что содержание иммунореактивного ПРЛ в крови этих больных варьировало в довольно широких пределах: в группе больных с ИПРЛ от 715 до 2647 мЕ/л (в среднем 1397 ± 235 мЕ/л), в группе с микПРЛ – от 1572 до 29 248 мЕ/л (в среднем 79902 ± 1708 мЕ/л), в группе с макПРЛ – от 1001 до 54 000 мЕ/л (в среднем 16453 ± 4210 мЕ/л). Анализ полученных данных показал, что среднее значение базального уровня ПРЛ в группе больных с ИПРЛ достоверно отличаются от таковых в группах больных с микПРЛ и макПРЛ, но внутригрупповая вариабельность значений не позволяет использовать базальный уровень ПРЛ в качестве единственного критерия диагностики генеза гиперпролактинемии без специальных инструментальных исследований.

Известно, что передняя доля гипофиза занимает 72% от всего пространства, задняя доля – 18%, промежуточная доля – 2%, капсула – 8%. Это позволяет небольшим асимметрично растущим аденомам оставаться скрытыми. Имеют значение также количество окружающей соединительной ткани и различный объем кавернозного синуса, окружающего гипофизарную ямку [9]. К моменту диагностики аденом гипофиза по рентгенограммам черепа на основании увеличения турецкого седла обычно имеется значительное увеличение гипофиза. В то же время увеличение гипофиза вследствие его гиперплазии или микПРЛ вызывает незначительные изменения размеров турецкого седла или же вообще не вызывает их. Высокоэффективными методами исследования, давшими значительную дополнительную информацию, оказались КТ-исследование головы и МРТ-исследование селлярной области. В нашем исследовании по краниограмме диагноз аденомы гипофиза поставлен 26 боль-

ным. При КТ из 49 больных у 31 диагностирована аденома (у 15 – микроаденома, у 16 – макроаденома), у 1 – киста гипофиза. При МРТ из 38 больных у 30 диагностирована аденома (у 24 – микроаденома, у 6 – макроаденома), у 2 -"пустое" турецкое седло, у 1 – краниофарингиома, у 5 – норма.

По данным ряда авторов [5, 6, 8], КТ выявляет пролактиномы по прямым признакам в 66,6% случаев, МРТ – в 73,3%, по прямым и косвенным – соответственно в 76,6 и 83,3%. В нашем исследовании пролактиномы выявлены с помощью КТ и МРТ в 63,2 и 78,9% случаев соответственно.

По результатам КТ пролактиномы чаще высокоплотностные очаги в толще передней доли гипофиза, иногда множественные, они быстро достигают размеров 10 мм, имеют супраселлярный рост и нередко пенетрируют кавернозные синусы, при этом минеральная насыщенность окружающих костных структур не менялась. Отмечается, что плотность аденом может быть повышенной в 51,4% случаев, пониженной в 7,1%, неравномерно измененной в 37,9% или неизмененной в 3,6%. На нашем материале при КТ выявлены гиперденсивные образования в 23 случаях, изоденсивные – в 3, с жидкостным компонентом – в 5.

ПРЛ лучше выявлялось при МРТ, так как они чаще располагались в латеральном отделе седла, а при КТ закрывались кавернозным синусом, "пустое" турецкое седло также затрудняло исследование. Аденомы при МРТ были видны более четко, так как исключалось наличие артефактов от костей турецкого седла и основания черепа. Высокая разрешающая способность МРТ позволяла разграничить переднюю и заднюю доли гипофиза, более четко оценить взаимоотношение параселлярных структур (кавернозного синуса, хиазмы, сонных артерий) и давления аденом на эти структуры.

Огромным преимуществом МРТ являлось отсутствие лучевого воздействия на больного и исследователя, особенно при повторных исследованиях, которые были необходимы для больного с аденомой гипофиза, возможность получения полипроекционных срезов без изменения положения тела больного по нескольким параметрам (протонная плотность, времена релаксации – T_1, T_2), возможность проведения исследования без применения контрастных веществ, наглядность изображения [6, 7].

У 30 больных были проведены одновременно КТ – и МРТ – исследования (см. таблицу).

Анализ результатов исследования показал, что полное совпадение диагнозов КТ- и МРТ-исследований отмечено у 21 (70%) больного, а несовпадение – у 9 (30%). У 6 больных на основании результатов КТ-исследования даны заключения "норма", а у этих же больных при МРТ-исследовании были диагностированы микроаденомы. Такой случай представлен на рис. 1.

У 7 больных МРТ проведено в динамике после лечения, у 3 отмечено уменьшение размеров аденомы. Таким образом, с помощью МРТ можно не только уточнить диагноз, но и оценить эффективность проведенного лечения.

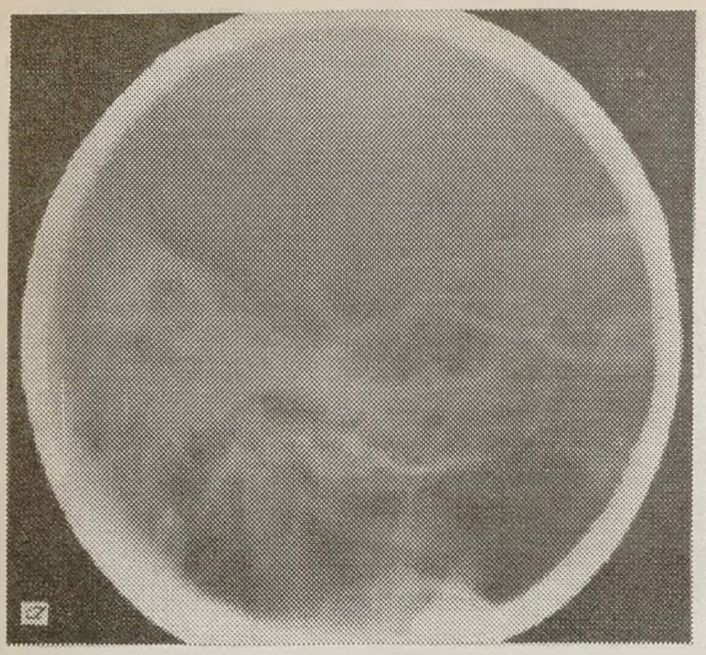
Сопоставление результатов КТ- и МРТ-исследований

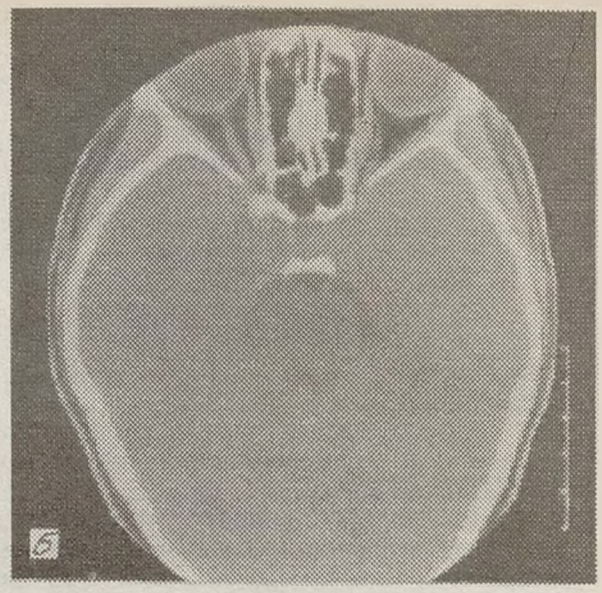
Больной (№ п/п)	КТ		МРТ	
	диагноз	размер аденомы, мм	диагноз	размер аденомы, мм
1. Б.	Норма		Норма	
2. С.	"		"	
3. Г.	"		"	
4. М.	"		"	
5. К.	"		"	
6. П.	"		Микроаденома	4
7. Л.	"		"	3
8. А.	"		"	3
9. Н.	"		"	2
10. М.	"		"	5
11. К.	"		"	3
12. М.	Макроаденома	12	Макроаденома	14
13. В.	"	17	"	17
14. Д.	Микроаденома	5	Микроаденома	5
15. К.	"	7	"	7
16. А.	"	9	"	9
17. К.	"	9	"	9
18. С.	"	4	"	4
19. Г.	"	3	"	3
20. К.	"	8	"	8
21. Х.	"	6	"	6
22. Б.	"	3	"	9
23. К.	"	-	"	5
24. Ю.	Макроаденома	11	Макроаденома	12
25. М.	"	13	"	18
26. С.	"	16	"	15
27. О.	"	-	"	17
28. С.	Киста гипофиза	10	Краниофарингиома	
29. Р.	Норма		"Пустое" турецкое седло	
30. Ф.	"		То же	

Обращает на себя внимание тот факт, что расхождение диагнозов выявлено у больных с размером аденом от 2 до 4 мм. В то же время при совпадении заключений: "микроаденома" – размер выявленных аденом варьировал от 5 до 9 мм. Не исключено, что наблюдавшиеся расхождения могут быть связаны с чувствительностью сопоставляемых диагностических методов. Можно полагать, что выявленные случаи несовпадения диагнозов КТ- и МРТ-исследований в значительной степени связаны с пространственно-анатомическим расположением опухоли и МРТ-исследование является более точным методом, позволяющим не только установить размеры аденомы, но и определить направление ее роста.

В ряде анализируемых случаев удалось с помощью МРТ уточнить диагноз. Речь идет прежде всего о диагностике кистозных изменений в аденоме. Наличие кистозного компонента в аденоме при МРТ выявлено у 10 больных.

У 3 больных на основании МРТ-исследования был поставлен диагноз аденомы гипофиза с кистозным компонентом, в то время как при КТ получено заключение: "норма". У больной С. (больная № 28, см.таблицу) поставленный на основании КТ-исследования диагноз кисты гипофиза был пересмотрен при МРТ – дано заключе-





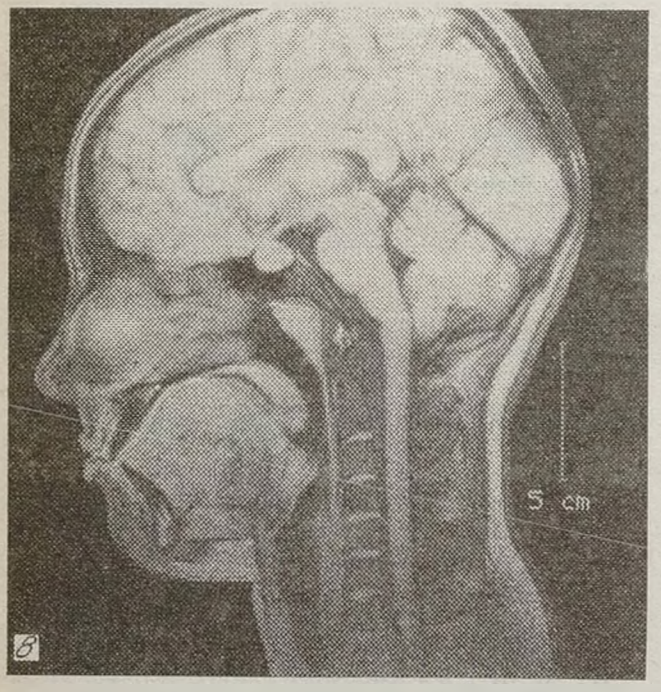
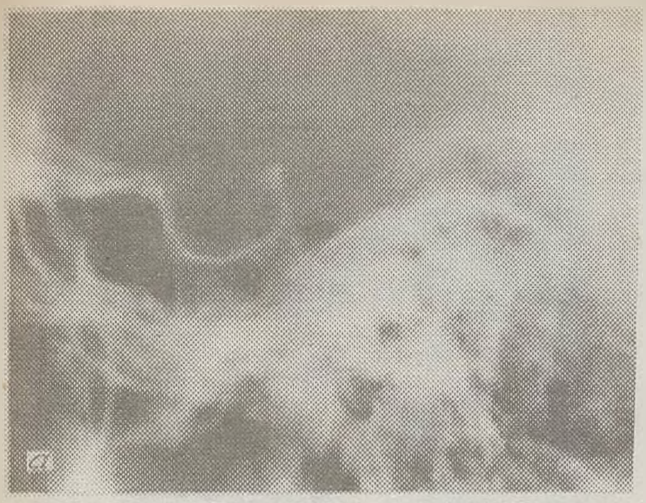


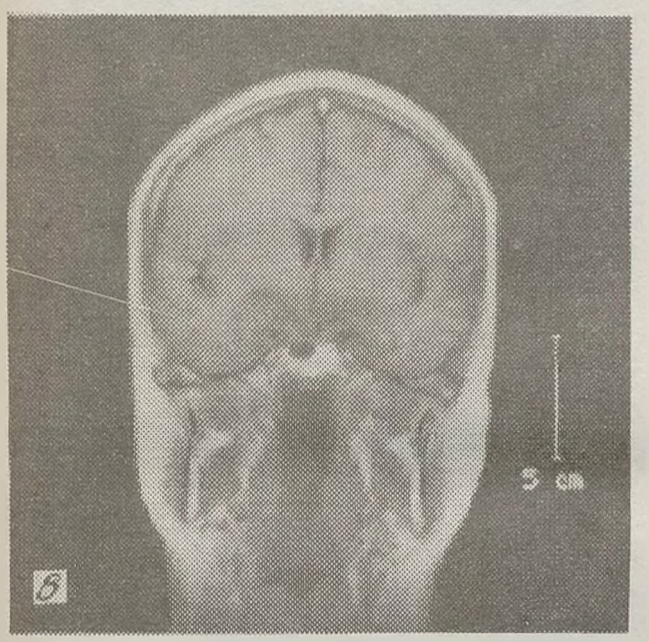
Рис. 1. Рентгенокраниограмма (*а*), КТ (*б*)- и МРТ (*в*)-граммы головы больной М., 18 лет, с микПРЛ.

ние: "Краниофарингиома". Приводим клиническое описание данного случая.

Больная С., 1955 г. рождения, обратилась в клинику с жалобами на отсутствие менструаций, выделения из молочных желез, головную боль, сухость во рту, жажду. Описанные жалобы появились за 6 мес до госпитализации, начало заболевания связывает с перенесенной инфекцией, длительной инсоляцией. При осмотре правильного телосложения, нормального питания, кожные покровы чистые. Внутренние органы без особенностей, АД 110/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 72 в минуту. Заключение гинеколога – патологии не выявлено. График ректальной температуры – монофазный, галакторея – II-III степени. Поля зрения не изменены. На краниограмме турецкое седло нормальных размеров. Гормоны крови: ТТГ – 0,3 мЕД/л, СТГ – 3,4 нг/мл, T_3 – 1,83 нмоль/л, T_4 – 130 нмоль/л, кортизол – 90 нмоль/л, ЛГ – 0,3 ЕД/л, ФСГ – 0,8 ЕД/л, ПРЛ – 3355 мЕД/л, Т – 0,7 нмоль/л, ПРЛ – на пробе с метоклопрамидом (в мЕД/л): 0 мин – 3355, 15 мин – 4276, 30 мин – 3626, 60 мин – 3433, 120 мин – 3540. Максимум прироста – 27,45%.

Повышенный уровень ПРЛ, ослабленная секреторная реакция на стимуляцию метоклопрамидом, максимальный процент прироста секреции (27,45%) позволили предположить у больной с гиперпролактинемией наличие микроаденомы. При проведении КТ выявлена киста гипофиза. Для уточнения диагноза сделано МРТ-исследование. На серии МР-томограмм головного мозга в 3 проекциях в хиазмально-селлярной области выявлено дополнительное объемное образование размером 2,8×27×2,2 см с неровными, достаточно четкими контурами, негомогенной структуры с наличием кистозного компонента. Данное образование имеет ретропараселлярный, больше влево и суперселлярный рост до дна III желудочка, вероятнее всего из полости турецкого седла, размеры которого не изменены, контуры четкие. Хиазмально-селлярная цистерна четко не дифференцируется, определяются участки повышения эхо-сигнала на T_2. Мост мозга компремирован, охватывающие цистерны заняты объемным образованием, III желудочек оттеснен кверху, деформирован, сдавлен. Заключение: картина, вероятнее всего, соответствует стебельной форме краниофарингиомы. Краниограмма, КТ- и МРТ-граммы данной больной предс тавлены на рис.2.





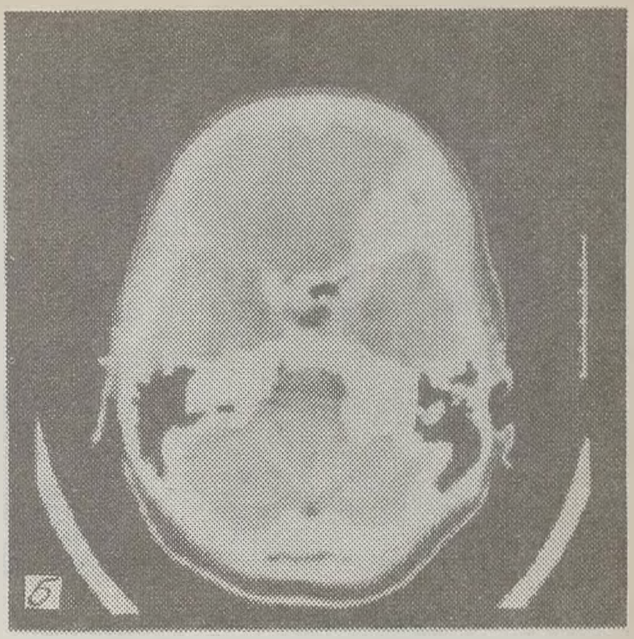


Рис. 2. Рентгенокраниограмма (*а*), КТ (*б*)- и МРТ (*в*)-грамм головы больной Ц., 25 лет, с макПРЛ.

В 2 случаях при нормальной КТ- на МРТ-грамме выявлено "пустое" турецкое седло. Проведенный анализ показал, что макПРЛ хорошо визуализировались как при КТ, так и при МРТ (рис. 3). Однако нужно отметить, что супра- и параселлярное распространение массы опухоли лучше очерчивалось и дифференцировалось от окружающих анатомических структур при МРТ: параселлярный рост имел место у 4 больных, супраселлярный – у 3, инфраселлярный – у 1.

МРТ дает представление о таких деталях, как субкавернозный, супраклиновидный или супракавернозный рост пролактиномы.

С точки зрения дифференциальной диагностики следует помнить, что близкую КТ- картину могут давать объемные образования хиазмально-селлярной области: менингиомы бугорка турецкого седла, большие артериальные аневризмы сосудов артериального круга головного мозга, астроцитомы дна III желудочка, эктопические пинеаломы или герминомы, метастазы [9]. Только с учетом данных МРТ возможна дифференциальная диагностика пролактином гипофиза и перечисленных выше опухолей.

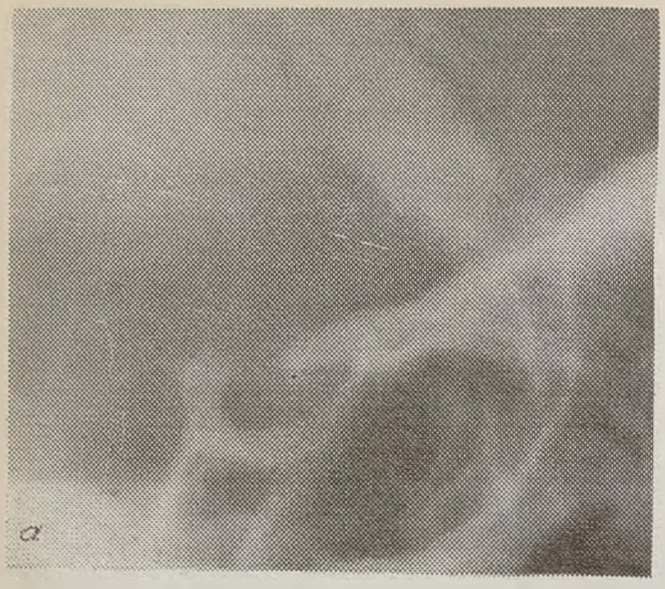
Выводы

1. КТ- и МРТ-исследования головного мозга – достоверные и высокоинформативные методы диагностики микропролактином гипофиза.

2. С помощью КТ и МРТ головы аденомы гипофиза выявлены у 63,2 и 78,9% больных с гиперпролактинемией соответственно. Сопоставление данных КТ и МРТ позволило расширить возможности диагностики микропролактином гипофиза, уточнить анатомические взаимоотношения и патологические изменения селлярной области.

3. Применение метода МРТ предпочтительно при подозрении на объемный процесс головного мозга, необходимости уточнения анатомических взаимоотношений селлярной области перед операцией или лучевым лечением, динамические наблюдения на фоне терапии, подозрении на наличие некроза, кровоизлияний, кистозного перерождения гипофиза, выявлении синдрома "пустого" турецкого седла.

4. Сложность диагностики микропролактином и различные возможности методов требуют



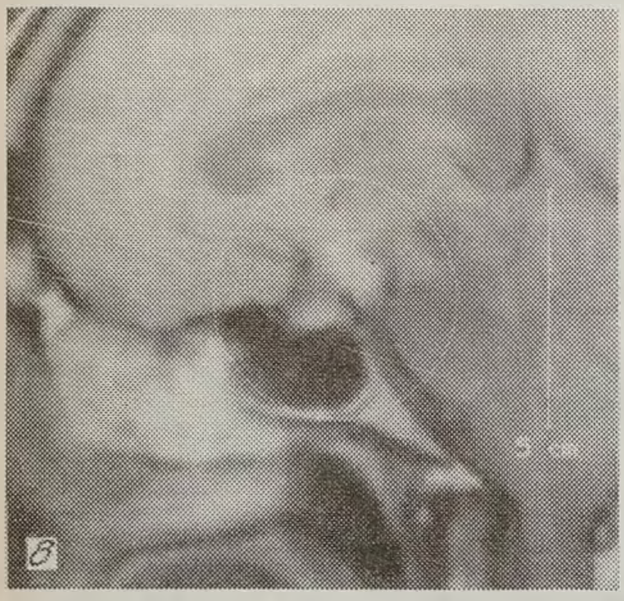


Рис. 3. Рентгенокраниограмма (*а*), КТ (*б*)- и МРТ (*в*)-граммы головы больной С., 35 лет, с краниофарингиомой.

комплексной оценки клинико-гормональных и рентгенорадиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бухман А. И., Кирпатовский Л. Е.* // Пробл. эндокринол. – 1982. – № 5. – С. 47-51.
2. *Бухман А. И., Кирпатовский Л. Е.* // Вестн. рентгенол. – 1985. – № 3. – С. 55-60.
3. *Дедов И. И., Беленков Ю. М., Мельниченко Г. А.* и др. // Пробл. эндокринол. – 1989. – № 4. – С. 33-37.
4. *Туркин А. М.* Диагностика опухолей головного мозга с помощью МРТ в поле сверхнизкой напряженности: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.
5. *Fahlbusch R., Nistor R., Buchfelder M., Huk W.* // Advances in Pituitary Adenoma Research. Oxford; New York, 1988. – P. 117-126.
6. *Fink U., Bauer W.M., Hartman N.* et al // Ibid. – P. 131-133.
7. *Mihhael M. A., Ciric T. S.* // J. comput.Assist. Tomogr. – 1988. – Vol. 12, N 3. – P. 441-445.
8. *Monose K. J., Kjellberg R. N., Kliman B.* // Acta radiol. (Stockh). – 1975. – Suppl. 347, – P. 537-552.
9. *Peck W. W., Dillon W. P., Newton T. H., Wilson Ch. B.* // Amer. J. Roentgenol. – 1989. – Vol. 152. – P. 145-151.

Поступила 22.03.93

L. Ye. Kirpatovskaya, T. A. Akhadov, L. K. Dzeranova, Ye. I. Marova, A. K. Kravtsov, R. Ya. Sneghiryova, Ye. Ye. Makarovskaya, I. A. Ilovaiskaya – POTENTIALITIES OF COMPUTER-AIDED TOMOGRAPHY AND MAGNETIC IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF HYPOPHYSEAL PROLACTINOMAS

Summary. Fifty-seven women with the hyperoprolactinemic syndrome coursing from 6 months to 13 years were examined. Total blood serum immunoreactive prolactin was measured, and craniograms made in all the patients, computer-aided tomography of the head was carried out in 49, and magnetic imaging in 38 patients. A total of 29 micro-, 16 macroadenomas, 1 chaniopharyngiomas, and 2 cases of "empty sella turcica" were revealed. Efficacy of prolactinoma detection by computer-aided tomography and magnetic imaging was 63.2 and 78.9%, respectively. Hence, these methods may effectively diagnose hypophyseal prolactinomas, but magnetic imaging is preferable for the detection of microprolactinomas and in cases with suspected volumic processes of the brain.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.154:577.175.328]-07

Е. Е. Макаровская, И. А. Иловайская, А. В. Мартынов, Е. И. Марова, Г. А. Мельниченко, А. А. Булатов

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОЛАКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ[1]

Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И. И. Дедов РАМН, кафедра эндокринологии (зав. – акад. РАМН И. И. Дедодв) ММА им. И. М. Сеченова

Для пролактина (ПРЛ), как и для некоторых других гипофизарных гормонов, свойствен молекулярный полиморфизм. Этот гормон присутствует в гипофизе и циркулирует в крови в виде нескольких молекулярных форм, различающихся массой и зарядом [1, 3, 11]. Соотношение отдельных форм под влиянием различных физиологических и фармакологических воздействий способно изменяться [1, 6].

Методом гель-фильтрации ПРЛ сыворотка крови разделяется на три основные формы с мол. м. 23, 50 и более 100 кД (23К-, 50К- и 100К-ПРЛ). Показано, что наиболее типичным является соотношение формы ПРЛ с преобладанием низкомолекулярной 23К-формы гормона, доля которой составляет 60-90% от общего количества иммунореактивного ПРЛ [5, 10, 11]. Подобная биохимическая картина описана у здоровых женщин, в условиях физиологической гиперпролактинемии при беременности и у пациентов с классическим течением синдрома персистирующей галактореи-аменореи [1-4]. Вместе с тем у отдельных больных с гиперпролактинемией соотношение форм ПРЛ с высокой и низкой молекулярной массой может быть прямо противоположным: преобладающей формой может являться высокомолекулярный 100К-ПРЛ, доля которого достигает 90% [3, 6 ,8]. Однако клиническая симптоматика подобных состояний определена недостаточно четко, роль высокомолекулярного ПРЛ в формировании картины заболевания остается малоизученной. Неизвестна и частота встречаемости этого феномена, что связано со сложностью анализа соотношения различных форм ПРЛ в сыворотке крови.

Целью настоящей работы явилось исследование соотношения форм иммунореактивного ПРЛ с низкой и высокой молекулярной массой у значительной группы пациенток с гиперпролактинемией различного генеза, а также с нормопролактинемической галактореей для установления частоты встречаемости высокомолекулярного ПРЛ как доминирующей формы в сыворотке крови, изучения особенностей клинической картины у пациенток с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ, а также выявления путем длительного динамического наблюдения за пациентками возможных корреляций между содержанием высокомолекулярного ПРЛ и клинической симптоматикой.

Материалы и методы

Обследованы 44 женщины в возрасте от 19 до 36 лет: 32 – с гиперпролактинемией различного происхождения (у 13 – микропролактиномы, у 7 -макропролактиномы, у 9 – идиопатическая гиперпролактинемия, у 3 – синдром "пустого" турецкого седла) и 12 с нормо-пролактинемической галактореей. У 26 пациенток наблюдались различные нарушения менструального цикла: у 16 – аменорея, у 10 – опсоменорея. 18 женщин предъявляли жалобы на бесплодие. Галакторея разной степени была обнаружена у 39 пациенток. Состояние турецкого седла оценивалось при проведении рентгеновской компьютерной томографии (КТ) с использованием аппарата "Somaton" (фирма "Somaton", ФРГ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате BNT-1000 (фирма "Bruker", ФРГ).

У всех больных в сыворотке крови измеряли уровень общего иммунореактивного ПРЛ и относительное содержание его низко- и высокомолекулярных форм. Для упрощения определения соотношения этих форм иммунореактивного гормона в лаборатории белковых гормонов ЭНЦ был разработан специальный способ, основанный на осаждении высокомолекулярных белков сыворотки крови, в том числе и высокомолекулярного ПРЛ, в присутствии полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000). Сыворотку крови инкубировали с равным объемом 25% раствора ПЭГ-6000 в течение 1 ч при 4°С с последующим центрифугированием в течение 15 мин при скорости 3000 об/мин. В надосадочной жидкости определяли концентрацию неосажденного низкомолекулярного ПРЛ. О доле высокомолекулярного ПРЛ судили по разнице содержания иммунореактивного ПРЛ в цельной сыворотке и надосадочной жидкости, которое измеряли иммунорадиометрическим методом с помощью набора ELSA-PROL ("CIS bio International", Франция).

У 17 пациенток соотношение форм ПРЛ было также исследовано с помощью традиционного метода гель-фильтрации [3]. При этом фракционирование иммунореактивного ПРЛ по величине молекулярной массы проводили на колонке с сефадексом G-100 ("Pharmacia", Швеция) размером 1,6 × 100 см в 0,1 М аммоний-бикарбонатном буферном растворе pH 8,4. С колонки собирали фракции объемом 2 мл и в каждой определяли содержание ПРЛ радионммунологическим методом. Фракции элюата, соответствующие пикам иммунореактивного ПРЛ, объединяли, лиофилизировали и после растворения в небольшом объеме буферного раствора определяли суммарное количество иммунореактивного ПРЛ в каждой фракции. Концентрацию ПРЛ при гель-фильтрации сыворотки крови определяли с помощью реагентов, поставляемых ВОЗ, либо полученных в лаборатории и откалиброванных по соответствующей тест-системе ВОЗ. Долю отдельных форм гормона выражали в процентах от суммарного количества.

Результаты и их обсуждение

Изучение содержания отдельных молекулярных форм ПРЛ в сыворотке крови пациентов с различными эндокринными нарушениями является достаточно сложной задачей, что обусловлено трудоемкостью и высокой стоимостью применяющегося для этого способа, основанного на гель-фильтрации сыворотки крови с последующим определением содержания иммунореактивного ПРЛ в большом числе фракций элюата. В связи с этим был разработан более быстрый способ разделения форм ПРЛ с высокой и низкой молекулярной массой, основанный на осаждении высокомолекулярного ПРЛ с помощью ПЭГ-6000 с последующим измерением оставшегося в растворе низкомолекулярного ПРЛ иммунорадиометрическим методом. В данном случае радиоиммунологический метод определения

[1] Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Проект 94-04-13147.

Таблица 1

Относительное содержание низкомолекулярного ПРЛ (в %) в сыворотке крови пациентов по данным метода осаждения ПЭГ-6000 (I) и гель-фильтрации (II)

Больная	Уровень общего иммунореактивного ПРЛ, мЕД/л	Метод	
		I	II
А	116 000	92	74
Б	11 122	21	25
В	11 000	48	71
Г	10 774	42	66
Д	6 543	11	9
Е	1 804	9	7
Ж	1 217	45	73
З	1 200	21	9
И	1 162	48	31
К	1 110	63	94
Л	952	11	14
М	639	20	4
Н	542	43	86
О	492	82	77
П	460	10	33
Р	388	52	41
С	147	33	79

ПРЛ, в котором осаждение иммунного комплекса антиген–антитело осуществляется методом "двойных антител" в присутствии ПЭГ-6000, не может быть использован. Разработанный способ по сравнению с фракционированием иммунореактивного ПРЛ сыворотки крови гель-фильтрацией обладает меньшей разрешающей способностью в разведении белков с различной молекулярной массой. Он разделяет иммунореактивный ПРЛ только на высоко- и низкомолекулярный. Вместе с тем этот метод является более быстрым, существенно менее трудоемким и требует проведения во много раз меньшего количества определений иммунореактивного ПРЛ. Позволяя сделать достоверное заключение о явном преобладании высокомолекулярных форм ПРЛ в исследуемых сыворотках крови, он может быть использован для обследования значительных групп пациентов и дает возможность отбора лиц с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ в крови для более детального клинического обследования и изучения форм гормона.

В табл. 1 приведены данные определения процентного содержания низкомолекулярного ПРЛ в сыворотках крови у 17 пациенток с различным содержанием общего иммунореактивного ПРЛ двумя способами – по осаждению ПЭГ-6000 и гель-фильтрации. Результаты, полученные двумя способами, принципиально не различались. При использовании быстрого способа с осаждением ПЭГ критерием достоверного количественного преобладания высокомолекулярного ПРЛ над низкомолекулярным была принята детекция надосадочной жидкости менее 30% от общего содержания иммунореактивного ПРЛ в сыворотке крови, т.е. относительное содержание высокомолекулярного ПРЛ более 70%.

Изучение таким способом соотношения форм ПРЛ у 44 пациенток с различными формами гиперпролактинемии и нормопролактинемической галактореей показало, что в сыворотке крови у большинства обследованных женщин преобладающей циркулирующей формой гормона являлся низкомолекулярный ПРЛ, содержание которого варьировало от 42 до 95% от уровня общего иммунореактивного гормона крови. Однако в сыворотке крови у 11 из них доля низкомолекулярного ПРЛ составляла от 9 до 21%, что свидетельствовало о явном преобладании высокомолекулярной формы гормона.

Таким образом, установлено, что у женщин с гипер- и нормопролактинемией, сочетающейся с различной клинической симптоматикой, преобладание высокомолекулярного ПРЛ встречается не так редко, в данной выборке такие пациенты составили 25%. Эта группа представляла интерес с точки зрения уточнения особенностей клинической симптоматики и выяснения возможных клинико-биохимических взаимосвязей. Пациентки с выявленным преобладанием высокомолекулярного ПРЛ в сыворотке крови были тщательно обследованы, их подробная клиническая характеристика представлена в табл.2.

Содержание общего иммунореактивного ПРЛ в сыворотке крови и клиническая симптоматика, наблюдаемая у данной группы пациенток, весьма разнообразны. Основную часть составляли женщины с умеренной гиперпролактинемией (пациентки № 1-7). Из них две (№ 1 и 2) предъявляли жалобы только на небольшие выделения из молочных желез. При специальном обследовании признаков нарушения функции репродуктивной сферы у них отмечено не было. У других пациенток с невысокой гиперпролактинемией основной жалобой являлось бесплодие на фоне регулярного менструального цикла (№ 3-5) или опсоменореи (№ 6 и 7).

У больных № 4 и 5 при обследовании была выявлена микроаденома гипофиза. Однако, учитывая невысокую гиперпролактинемию у этих пациенток, сохранную регулярность менструального цикла, а также результаты фармакодинамического теста с метаклопрамидом (относительный прирост уровня общего иммунореактивного ПРЛ в 6-7 раз), нельзя с уверенностью утверждать, что эти опухоли являются пролактиномами, а не гормонально-неактивными аденомами гипофиза, можно лишь констатировать сочетание микроаденомы и гиперпролактинемии с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ.

У пациентки № 8 содержание общего иммунореактивного ПРЛ в сыворотке крови было в пределах нормальных величин. Поводом к определению уровня ПРЛ послужила галакторея. У этой больной отмечались нарушения менструального цикла, однако наблюдаемые симптомы соответствовали синдрому склерокистозных яичников (диагноз был поставлен на основании клинико-гормонального обследования, данных эхографического исследования гениталий и результатов лапароскопии). У 3 больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза (№ 9, 10 – микропролактинома и № 11 – макропролактинома) наблюдалась типичная картина синдрома персистирующей галактореи-аменореи.

Следует отметить, что большинство имеющихся в литературе сведений о преобладании доли высокомолекулярного ПРЛ в крови касалось обследования отдельных пациенток или незначительных групп пациенток с умеренной гиперпролактинемией, которые клинически характеризовались отсутствием нарушений менструального цикла и сохранной фертильностью [3, 5, 6], хотя имелись единичные сообщения о наличии высокомолекулярного ПРЛ при опухоли гипофиза [8].

Таблица 2

Клиническая характеристика пациенток с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ в сыворотке крови

№ больной	Возраст, годы	Состояние менструального цикла	Фертильность	Галактория	Данные КТ, МРТ	Данные УЗИ гениталий	Уровень иммунореактивного ПРЛ	
							общий, мЕД/л	высокомолекулярный, %
1	23	Регулярный, двухфазный	N	+	Норма	Без патологических изменений	3 055	91 (92)
2	20	То же	Неизвестна*	+	"	То же	890	93
3	32	"	Бесплодие I степени	+	"	"	2 031	78
4	32	"	Бесплодие II степени	+	Микроаденома	Воспаление придатков	1 544	89 (80)
5	33	Регулярный, монофазный	Бесплодие I степени	Нет	"	Нет данных	1 260	79 (55)
6	27	Опсоменорея	То же	+	Норма	Без патологических изменений	4 381	90 (52)
7	29	"	Бесплодие II степени	++	"	Воспаление придатков, киста яичника	1 062	89 (86)
8	27	"	Неизвестна*	++	Повышение внутричерепного давления	Склерокистоз яичников	460	80 (84)
9	32	Аменорея	Неизвестна*	++	Микроаденома	Гипогонадизм	10 861	74
10	35	"	Неизвестна*	++	Микроаденома, повышение внутричерепного ддавления	Мелкокистозные изменения яичников, воспаление придатков	17 856	79 (65)
11	36	"	Бесплодие II степени	+++	Макроаденома	Гипогонадизм	28 600	84

Примечание. Звездочка — женщина не заинтересована в беременности или не живет половой жизнью; результаты определения содержания высокомолекулярного ПРЛ методом осаждения ПЭГ-6000 приведены без скобок, методом гель-фильтрации — в скобках.

Результаты проведенного нами исследования показали, что клинические проявления, наблюдавшиеся у обследованных женщин, характеризуются значительной гетерогенностью. Гиперпролактинемия с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ обнаруживается, во-первых, у пациенток с галактореей небольшой степени на фоне нормального менструального цикла и фертильности. При этом гипофиз интактен и не наблюдается сопутствующей гинекологической патологии. Во-вторых, она может быть у пациенток с галактореей и/или нарушениями менструального цикла (ановуляторными менструальными циклами, опсоменореей), бесплодием в сочетании с аденомой гипофиза, либо на фоне разнообразных изменений органов малого таза (воспаление придатков, синдром склерокистозных яичников). В-третьих, она наблюдается при ПРЛ-секретирующих аденомах гипофиза с типичным синдромом персистирующей галактореи-аменореи.

Основным признаком, по которому пациентки были выделены нами в особую группу, был биохимический феномен — необычное соотношение молекулярных форм иммунореактивного ПРЛ с преобладанием его высокомолекулярного варианта. Нами установлено, однако, что такое соотношение форм ПРЛ может быть при самой разной клинической симптоматике и при различном уровне общего иммунореактивного ПРЛ в крови (от 315 до 28 000 мЕД/л).

Обсуждая роль высокомолекулярного ПРЛ в формировании клинической картины заболевания, необходимо отметить, что, по данным литературы, эта форма ПРЛ обладает сниженной биологической активностью и меньшим сродством к рецепторам по сравнению с 23К-формой [9]. Именно с низкомолекулярным ПРЛ связывают основную биологическую активность ПРЛ в сыворотке крови. Из обследованных нами больных с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ в крови клиническая картина классического синдрома персистирующей галактореи-аменореи наблюдалась только у пациенток с пролактиномами. Именно в этих случаях повышение уровня общего иммунореактивного ПРЛ в крови было настолько значительным, что абсолютное содержание низкомолекулярной формы гормона существенно превосходило нормальные показатели. У остальных женщин абсолютное содержание 23К-ПРЛ практически не выходило за пределы нормальных величин. При внимательном сборе анамнеза заболевания и тщательном лабораторно-инструментальном обследовании оказалось, что нарушения менструального цикла или фертильности у части больных с умеренной гиперпролактинемией и преобладанием высокомолекулярного ПРЛ можно было связать с сопутствующей гинекологической патологией (искусственное прерывание беременности, осложненное эндометритом в анамнезе; хронические воспалительные заболевания органов малого таза, киста яичника, синдром склерокистозных яичников). Вероятно, избыток высокомолекулярного ПРЛ не оказывает непосредственного повреждающего влияния на функцию репродуктивной системы. Дополнительным свидетельством в пользу этого предположения может являться тот факт, что у женщин с преобладающим содержанием высокомолекулярной формы гормона, но без отягощенного гинекологического анамнеза сохранены регулярность менструального цикла и способность к зачатию.

У 1 женщины с нормальным менструальным циклом и сохранной фертильностью (пациентка № 1) за время наблюдения наступила беременность. Больной с макропролактиномой (№ 11) было рекомендовано оперативное лечение. Остальным пациенткам с жалобами на нарушения менструального цикла и/или бесплодие было назначено лечение парлоделом в дозе от 2 до 4 таблеток в сутки. Исследование форм ПРЛ у

этих больных показало, что прием парлодела существенно не влиял на их соотношение независимо от изменения уровня общего иммунореактивного ПРЛ.

На фоне проводимого лечения 3 больные забеременели (№ 4 и 6 – через 2 нед и № 3 через 6 мес от начала лечения). У 1 пациентки (№ 7) лечение было отменено в виду плохой переносимости парлодела и его аналогов, впоследствии у нее беременность наступила спонтанно. Во всех случаях наступление беременности происходило на фоне сохранения преобладания высокомолекулярной формы гормона в крови. Примечательно, что у 1 пациентки (№ 5) наблюдалась парадоксальная реакция на лечение парлоделом – увеличение уровня общего иммунореактивного ПРЛ в 2-3 раза, при этом доля высокомолекулярной формы ПРЛ не изменилась.

При динамическом наблюдении пациенток № 1 и 4 до беременности и через 1 год после родов оказалось, что существенного изменения соотношения форм ПРЛ у них не происходило. Доля высокомолекулярного ПРЛ составляла 80% до беременности и 86% через 1 год после нее. Таким образом, достоверной связи между восстановлением фертильности и изменением соотношения форм ПРЛ с низкой и высокой молекулярной массой у женщин с гиперпролактинемией и преобладанием высокомолекулярной формы гормона не выявлено.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что преобладание в сыворотке крови иммунореактивного ПРЛ с высокой молекулярной массой представляет собой не столь редкое явление. Природа, физиологическое и патофизиологическое значение этой фракции иммунореактивного гормона пока неясны. Нельзя исключить, что она представлена в основном каким-то другим белком, обладающим иммунореактивностью ПРЛ, например, иммуноглобулином. В крови человека найден подобный иммуноглобулин с иммунореактивностью гормона роста [7]. Полученные данные указывают на то, что у пациентов с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ в сыворотке крови для оценки истинного уровня ПРЛ и его изменений необходимо определять содержание не только общего иммунореактивного гормона, но и его форм с различной молекулярной массой.

Выводы

1. Разработан ускоренный способ определения соотношения форм иммунореактивного ПРЛ с высокой и низкой молекулярной массой в сыворотке крови, позволяющий проводить обследование значительных групп пациентов.

2. С помощью разработанного способа определения соотношения молекулярных форм ПРЛ в сыворотке крови установлено, что в группе из 44 женщин с гиперпролактинемией различного происхождения, в том числе опухолевого, а также нормопролактинемической галактореей у 25% обследованных содержание высокомолекулярного ПРЛ существенно преобладает над содержанием низкомолекулярной формы ПРЛ.

3. Высокомолекулярный ПРЛ в сыворотке крови может быть преобладающей формой иммунореактивного гормона независимо от происхождения, клинической картины заболевания и уровня общего иммунореактивного ПРЛ.

4. Клинические симптомы, наблюдаемые у пациенток с гиперпролактинемией и преобладанием высокомолекулярного иммунореактивного ПРЛ, характеризуются гетерогенностью и обусловлены главным образом формой заболевания (опухоль гипофиза, синдром склерокистозных яичников, воспалительные заболевания органов малого таза и т.д). При умеренной гиперпролактинемии с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ симптомы гипогонадизма и выраженной галактореи нехарактерны. Однако преобладание иммунореактивного ПРЛ с высокой молекулярной массой в сыворотке крови при высоком уровне гиперпролактинемии, обусловленной ПРЛ- секретирующей опухолью гипофиза, может сочетаться с типичной клинической картиной персистирующей галактореи-аменореи.

5. При динамическом наблюдении высокомолекулярная форма ПРЛ может оставаться доминирующей независимо от течения заболевания, уровня пролактинемии и наступления беременности и родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Булатов А. А.* // Пробл. эндокринол. – 1990. – № 4. – С. 30-35.
2. *Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Сеганова М. И.* // Там же. – 1991. – № 3. – С. 23-25.
3. *Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Дзерановаа Л. К.* и др. // Там же. – 1992. – № 6. – С. 13-16
4. *Мельниченко Г. А.* Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
5. *Benker G., Jaspers C., Hausler G., Reinwein D.* // Klin. Wschr. – 1990. – Bd 68, N 23. – S 1157-1167.
6. *Bjoro T., Johansen E., Frey H. H.* et al. // Acta endocr. (Kbh.). – 1993. – Vol. 128. – P. 308-312.
7. *Campino C., Szecowka J., Michelsen H., Seron-Ferre M.* // J. clin. Endocr. Metab. – 1989. – Vol. 70, N 3. – P. 601-605.
8. *Fang V.S., Refetoff S.* // J. clin. Endocr. Metab. – 1978. – Vol. 47, N 4. – P. 780-787.
9. *Fraser I. S., Zhuang Guang Lun* // Obstet. Gynec. Surv. – 1990. – Vol. 45, N 8. – P. 515-520.
10. *Sarapura V., Schlaff W. D.* // Curr. Opin. Obstet. Gynec. – 1993. – Vol. 5, N 3. – P. 360-367.
11. *Smith C. R., Norman M.R.* // Ann. Clin. Biochem. -1990. – Vol. 27. – Pt. 6. – P. 542-550.

Поступила 08.06.94

Ye. Ye. Makarovskaya, I. A. Ilovaiskaya, A. V. Martynov, Ye. I. Marova, G. A. Melnichenko, A. A. Bulatov – CLINICOBIOCHEMICAL CORRELATIONS IN PATIENTS WITH THE PREDOMINANCE OF HIGH-MOLECULAR PROLACTIN IN THE BLOOD SERUM

Summary. A new rapid method for assesment of the ratio of immunoreactive prolactin forms with high and low molecular mass has been developed, which permits screening of large groups of patients. It was used in examinations of 44 women with hyperprolactinemea of various origin and with normoprolactinemic galactorrhea. High-molecular immunocreactive prolactin predominated in the blood serum of 25% of patients. This predominance did not depend on the origin of hyperprolactinemia, clinical picture of the disease, or level of total immunoreactive prolactin in the blood. Heterogenous clinical symptoms of the disease were characteristic of these patients: a typical symptom complex was absent in moderate hyperprolactinemia, whereas in patients with manifest hyperprolactinemia of a tumorous origin a classical clinical picture of persistent galactorrhea-amenorrhea was observed. A follow-up showed the predominance of high-molecular prolactin irrespective of the changes in the level of total immunoreactive prolactin in the blood, disease course, onset of pregnancy and labor.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.453-008.61-02-07

С. Ю. Серпуховитин, Е. И. Марова, Э. Н. Базарова, В. Г. Мамаева, И. В. Пантелеев

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ИЦЕНКО–КУШИНГА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ЭКТОПИРОВАННОЙ КОРТИЗОЛПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЬЮ

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

Известно, что хирург, оперирующий на надпочечниках, должен помнить о возможности наличия эктопированной ткани надпочечников. По данным литературы [2, 4], встречаются рецидивы болезни Иценко–Кушинга, обусловленные гиперфункцией добавочной ткани надпочечников. Местом ее расположения могут быть околопочечная клетчатка, яички [8], средостение, почки, мочевыводящие пути, широкая связка матки, влагалище, мошонка [5, 6]. Описаны включения надпочечниковой ткани в яичники, печень, поджелудочную железу [7]. Имеются отдельные сведения о том, что дополнительная ткань надпочечника может быть источником новообразований, в том числе и гормонально-активных [1]. О. В. Николаев (1970) приводит случай эктопии опухоли в почку, 4 случая эктопии в один из яичников, что, помимо симптоматики гиперкортицизма, сопровождалось выраженной вирилизацией [3]. Однако патология эта встречается крайне редко, поэтому в литературе имеются единичные публикации. В связи с этим нам кажется целесообразным привести подобное наблюдение.

Под нашим наблюдением находилась больная с кортизолпродуцирующей опухолью, локализованной в области ворот левой почки.

Больная М., 16 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН 19.03.93 с жалобами на головную боль, слабость, избыточную массу (за 1 год прибавила в массе 20 кг), боли в пояснице, отсутствие менструаций в течение 1 года 2 мес, периодическое повышение АД до 140/100 мм рт. ст. Указанные жалобы стали появляться 3 года назад. В январе 1993 г. обследовалась в эндокринологическом отделении Курской областной больницы, где была заподозрена болезнь Иценко–Кушинга. При обследовании выявлены высокое содержание кортизола в крови: 7 ч – 1252,47 нмоль/л, 23 ч – 1143,56 нмоль/л. На рентгенограммах черепа – турецкое седло обычных размеров, остеопороз спинки. На серии обзорных томограмм забрюшинного пространства в условиях ретропневмоперитонеума – левый надпочечник увеличен по сравнению с правым, но размеры его в пределах нормы.

Больной также была проведена компьютерная томография надпочечников и гипофиза. Изменений со стороны надпочечников не выявлено. В центральных отделах гипофиза определяется округлый участок уплотнения 5 мм в диаметре, подозрительный на аденому. (Исследование проводилось шагом 3 и 10 мм без контрастирования).

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Рост 158 см, масса 71 кг. Лицо лунообразное, гиперемировано. На лице пушковое оволосение. Кожа сухая, тонкая. Ярко-розовые стрии на груди, бедрах, животе. Распределение подкожной жировой клетчатки по центрапитальному типу. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет. АД 130/95 мм рт. ст. Пульс 92 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный. Симптом Пастернацкого отрицательный. Дизурических расстройств нет.

Общий анализ крови: Hb 148 г/л, эр. $4,89 \cdot 10^{12}$/л, цв. пок. 0,92, л. $9,6 \cdot 10^{9}$/л, п. 3%, с. 71%, э. 2%, лимф. 22%, мон. 2%; СОЭ 7 мм/ч.

Общий анализ мочи: светло-желтая, мутная, относительная плотность 1014, реакция слабощелочная, белок, глюкоза отсутствуют, эпителий плоский значительный, лейкоциты 3-4 в поле зрения, эритроциты единичные в поле зрения, соли – фосфаты в огромном количестве.

Биохимический анализ крови: общий белок 82 г/л, билирубин 11,1 ммоль/л, холестерин 5,9 ммоль/л, Ca^{2+} 1,26 ммоль/л, К 4,3 мэкв/л, Na 147, ЩФ 186, АСТ 17 ед/л, АЛТ 24 ед/л, мочевина 4,6 ммоль/л, креатинин 62,8 мкмоль/л.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Корни структурны. Синусы свободны. Сердце, аорта в норме. На рентгенограммах позвоночника определяется остеопороз с наличием грыж Шморля.

Ритм кортизола: 8 ч – 952 нмоль/л, 23 ч – 913 нмоль/л. Свободный кортизол в моче 2768 нмоль/л на 1 г креатинина. Проведена дексаметазоновая проба по крови: исходный уровень кортизола 715 нмоль/л, после приема 32 мг дексаметазона 482 нмоль/л. Проба расценена как отрицательная.

По данным УЗИ: надпочечники несколько увеличены в размерах (правый 3 × 1,8 см, левый 3,6 × 2 см), структура их неоднородная. Почки обычно расположены, контуры ровные, чашечно-лоханочная система уплотнена, отмечается расширение лоханки левой почки до 2,2 см, конкрементов нет.

Учитывая исходный диагноз болезни Иценко–Кушинга, параллельно с дальнейшим обследованием больной был назначен парлодел 2,5 мг 3 раза в сутки.

При магнитно-резонансной томографии гипофиза опухоли гипофиза не выявлено. Желудочковая система не изменена.

Учитывая быстрое прогрессирование заболевания и относительное увеличение левого надпочечника, больной решено было произвести левостороннюю адреналэктомию как первый этап лечения болезни Иценко–Кушинга.

14.04.93 произведена операция: левосторонняя люмботомия, биопсия левого надпочечника, лапаротомия, ревизия брюшной полости. После низведения почки обнаружен атрофичный левый надпочечник в виде узкого тяжа 3 × 2 × 0,2 см. Пальпаторно и визуально опухолей в зоне левого забрюшинного пространства не обнаружено. Верхний полюс надпочечника резецирован и послан на срочное гистологическое исследование. Заключение – гипоплазия ткани надпочечника. Произведена боковая лапаротомия из того же разреза. При ревизии контралатерального надпочечника и наиболее вероятных мест расположения кортизолпродуцирующих опухолей новообразований не выявлено. Обращают на себя внимание гипоплазированные яичники и матка, дольчатость поджелудочной железы. Принято решение о прекращении операции.

Послеоперационный период без осложнений.

После операции уровень кортизола продолжал оставаться высоким: ритм 8 ч – 1089 нмоль/л, 23 ч – 714 нмоль/л. Свободный кортизол в моче 1330 нмоль/л на 1 г креатинина. При повторном УЗИ объемных образований в надпочечниках не выявлено. Было решено дополнительно обследовать больную и начать лечение блокаторами стероидогенеза. Назначен мамомит 250 мг 2 раза в день.

Вопрос о локализации кортизолпродуцирующей опухоли продолжал оставаться открытым. Было ясно, что повторная операция будет результативна только в случае точной топической диагностики.

Было решено провести повторное компьютерно-томографическое исследование и, учитывая указания на некоторое расширение почечной лоханки слева (по данным дооперационного УЗИ), выполнить инфузионную урографию. На рентгенограммах, выполненных в условиях внутривенного введения 80 мл 76% раствора верографина, правая почка обычно расположена, без особенностей. Левая почка расположена ниже обычного. В области ворот левой почки в лоханочно-мочеточниковом углу выявлялось образование размером 3 × 6 см. При повторном компьютерно-томографическом исследовании забрюшинного пространства выявлена

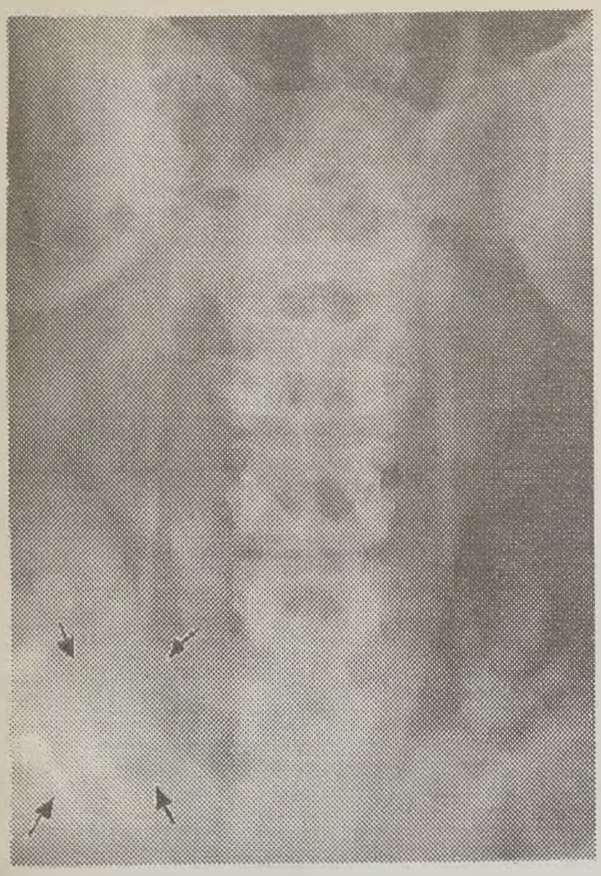


Рис. 1. Повторное компьютерно-томографическое исследование.
Хорошо визуализируется опухоль, расположенная в области ворот левой почки.

опухоль, расположенная в области ворот левой почки, интимно спаянная с почкой, вдающаяся в лоханку и сдавливающая ее (рис. 1, 2).

01.06.93 произведена повторная операция: левосторонняя люмботомия; удаление кортизолпродуцирующей опухоли: левосторонняя люмботомия с резекцией XII ребра; иссечение кожного рубца и рубцовых сращений. Обнажена почка. В воротах почки опухоль размером 4 см в диаметре, мягкая на ощупь, вдающаяся в чашечно-лоханочную систему на 2/3 своего объема. Во время предыдущей операции при пальпаторном исследовании данной зоны структура ткани расценивалась как ножка почки. Опухоль выделена тупым путем и удалена полностью. На разрезе – черного цвета. При срочном гистологическом исследовании – "черная" аденома коры надпочечника. Незначительное паренхиматозное кровотечение из почки остановлено наложением гемостатической губки.

Послеоперационный период протекал гладко. Больная получала заместительную терапию по схеме. Клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о поражении функции почек, не было. Выписана домой в удовлетворительном состоянии с назначением заместительной терапии преднизолоном 0,05 г 2 раза в день и рекомендациями постепенного снижения дозы и отмены препарата.

Описанное наблюдение представляет интерес с различных точек зрения. Необычное расположение опухоли при наличии клинической картины эндогенного гиперкортицизма было причиной ошибочного диагноза болезни, а не синдрома Иценко–Кушинга, что в сущности не отразилось на выборе тактики лечения больной оперативным путем. Отсутствие опухоли надпочечника, подтвержденное двумя инструментальными методами, казалось очевидным. Но при первом компьютерно-томографическом исследовании срезы были сделаны только на уровне надпочечника и не захватывали

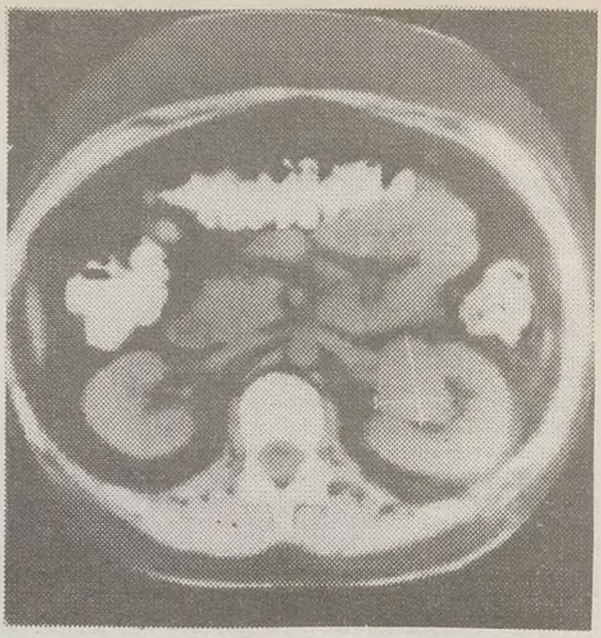


Рис. 2. Внутривенная урография.
Левая почка смещена к низу. Стрелками обозначена опухоль, расположенная в области ворот левой почки.

опухоль, расположенную ниже. Это лишь подтверждает то, что в нестандартных или сомнительных случаях необходимо применение 3 инструментальных методов. В данной ситуации сканирование с йод-холестеролом помогло бы в топической диагностике опухоли. Обычно проводимая дексаметазоновая проба по крови была отрицательной, но все же имелось нечетко выраженное подавление кортизола. Вероятно, в подобных случаях следует проводить и другие варианты функциональных тестов (например, дексаметазоновая проба по моче, проба с АКТГ). В описанном случае первая операция у больной превратилась в поисковую. Лишь дальнейшее и целенаправленное обследование больной позволило получить необходимую информацию о локализации опухоли. Таким образом, помимо описания редкого варианта расположения кортизолпродуцирующей опухоли, ретроспективный анализ истории болезни позволяет сделать вывод о необходимости более скрупулезного сопоставления данных инструментальных и лабораторных методов исследования у больных с болезнью и синдромом Иценко–Кушинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жуковский М. А., Керцман В. И., Зайратьянц В. Б.*, 1969. Цит. по: Синдром Иценко–Кушинга / Под ред. В. Г. Баранова, А. И. Нечая. – Л., 1988. – С. 171.
2. *Зографски Ст.* Эндокринная хирургия. – София, 1977. – С. 346-347.
3. *Николаев О. В., Керцман В. И.* Кортикостерома. – М., 1970. – С. 163, 209.
4. Синдром Иценко–Кушинга / Под ред. В. Г. Баранова, А. И. Нечая. – Л., 1988. – С. 171.
5. *Falls J. L.* // Cancer (Philad.). – 1953. – Vol. 8. – P. 143.
6. *Kozak G. P.* et al., 1966. Цит. по: Синдром Иценко–Кушинга / Под ред. В. Г. Баранова, А. И. Нечая. – Л., 1988. – С. 171.
7. *Laudat P. R., Vigneron P. R., Bricaire H.* // International Congress for Endocrinology, 1-st. – Copenhagen, 1960.
8. *Urbanic R. C., George J. M.* // Medicine (Baltimore). – 1981. – Vol. 60, № 1. – P. 14-24.

Поступила 04.01.94

© Г. И. КОЗЛОВ, С. Ю. КАЛИНЧЕНКО, 1995

УДК 616.45-008.64-036.12-035.7

Г. И. Козлов, С. Ю. Калинченко

СЛУЧАЙ ОШИБОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНОГО МУЖСКИМ ТРАНССЕКСУАЛИЗМОМ

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

Транссексуализм – нарушение половой самоидентификации, заключающееся в несоответствии чувства своей половой принадлежности характеру наружных половых органов [2]. Единственным методом лечения данного заболевания является хирургическая коррекция пола с последующей пожизненной заместительной терапией половыми гормонами.

В последнее время в связи с исключением транссексуализма из разряда психических заболеваний, а также с изменением отношения общества и врачей к данной патологии не исключена возможность появления на приеме такого пациента, особенно это касается терапевтов, эндокринологов, гинекологов, урологов и хирургов.

До сих пор транссексуализм относится к малоизученным заболеваниям, отсюда велика частота ошибочного ведения данных больных. Приводим случай из нашей практики.

В 1968 г. в ЭНЦ РАМН обратился больной С., 1950 года рождения, с жалобами на несоответствие строения наружных половых органов чувству своей половой принадлежности и с просьбой произвести операцию по смене пола.

Из анамнеза: родился 12-м ребенком в семье, мать не помнит (умерла), отец погиб, когда больному С. было 11 лет. Воспитывался в семье среднего брата. С раннего детства, как помнит себя, ощущал себя девочкой, играл в куклы, кокетничал. В старших классах школы стала появляться сексуальная направленность к мужчинам. В хореографическом училище, куда поступил после школы, стремился исполнять только женские роли. Постоянно испытывал неудобство и стыд за свое "мужское" тело, не соответствующее представлениям о себе как о женщине, стеснялся переодеваться в присутствии посторонних лиц как мужского, так и женского пола. При осмотре в кабинете врача больной стесняется, при раздевании до пояса закрывает лицо руками.

При осмотре: телосложение астеническое. Кожные покровы смуглые. Масса 46 кг, рост 160 см. Оволосение по мужскому типу. На верхней губе и подбородке имеется скудная растительность. Гонады опущены в мошонку, дрябловатой консистенции, размеры 3,5 × 2,5 × 2 см. Половой член длиной 9 см, с хорошо развитыми кавернозными телами.

Половой хроматин отрицательный.

В связи с недостаточным уровнем знаний о данном заболевании в то время постановка диагноза была затруднительна, и больному было отказано в проведении операции в нашем центре.

В 1974 г., после смены паспортного пола с мужского на женский, больная добилась проведения операции по месту жительства: ампутация полового члена, гонадэктомия, образование искусственного влагалища из кожи мошонки. Заместительная терапия половыми гормонами назначена не была, что в дальнейшем и привело к ошибочному диагнозу и неправильному ведению больной.

Через некоторое время после операции у больной возникли жалобы на мышечную слабость, утомляемость, разбитость, значительное ухудшение состояния при физических нагрузках, что соответствует клинической картине посткастрационного синдрома. Больная не могла выполнять профессиональную работу (больная – балерина), связанную с большой физической нагрузкой. После спектаклей возникали сильная слабость, сонливость. Данное состояние эндокринологом по месту жительства было расценено как проявление хронической надпочечниковой недостаточности (большое внимание было уделено смуглым кожным покровам, однако был упущен из внимания факт национальной принадлежности больной: больная – узбечка), в связи с чем была назначена заместительная терапия преднизолоном в дозе 5 мг/сут, однако из-за отсутствия эффекта доза была увеличена до 15 мг/сут, но также без эффекта.

В 1980 г. больная поступила в ЭНЦ РАМН с жалобами на невозможность половой жизни из-за полной облитерации образованного ранее влагалища. Произведена операция – вагинопластика из сигмовидной кишки. Также в связи с проведенной в 1974 г. гонадэктомией больной впервые была назначена заместительная эстрогенотерапия, на фоне которой у больной значительно улучшилось самочувствие: исчезли мышечная слабость, состояние разбитости, утомляемость.

При осмотре: рост 160 см, масса 59 кг (за время приема преднизолона больная прибавила в массе 13 кг), пигментации видимых слизистых нет, кожные покровы смуглые, ладонные складки темные, однако, учитывая национальную принадлежность больной, трудно судить о характере гиперпигментации. Сердечно-сосудистая система: границы сердца в пределах нормы, частота сердечных сокращений (ЧСС) 81 в минуту, АД 130/85 мм рт. ст. Гликемия натощак 65 мг%.

После оценки состояния больной, учитывая видимое улучшение самочувствия на фоне эстрогенотерапии, возникло сомнение относительно наличия у больной хронической надпочечниковой недостаточности. Исследован уровень 17-ОКС: 1,6 мкмоль/сут (норма 7,15-16 мкмоль/сут). Снижение экскреции 17-ОКС с мочой было, по-видимому, связано с понижением функции собственных надпочечников, вызванным приемом глюкокортикоидов.

Все глюкокортикоиды, которые принимала больная (преднизолон 10 мг, кортизон 25 мг) были отменены. На фоне отмены самочувствие больной в течение 1 мес удовлетворительное, больная активна, АД 125/75 мм рт. ст., ЧСС 68 в минуту. Диагноз хронической надпочечниковой недостаточности был снят, больная выписана с рекомендациями продолжать заместительную терапию эстрогенами. Однако врачом по месту жительства вновь были назначены глюкокортикоиды.

В 1982 г. больная поступает в ЭНЦ РАМН с жалобами на слабость, головокружение, тошноту, потемнение кожных покровов, потерю в массе около 10 кг за 3 мес. Перед поступлением больная получала преднизолон (15 мг) и ДОКА (1 таблетку в сутки).

При осмотре: состояние средней тяжести, ЧСС 88 в минуту, АД 105/65 мм рт. ст. Гормональное исследование: 17-ОКС – следы.

Состояние было расценено как хроническая надпочечниковая недостаточность, возникшая на фоне длительного необоснованного приема кортикостероидов. Известно, что длительное введение кортикостероидов подавляет секрецию АКТГ и вследствии этого секрецию эндогенных глюкокортикоидных гормонов [1]. Поэтому у больных, получающих кортикостероиды по поводу других заболеваний, а также в случае ошибочного диагноза гипокортицизма развивается вторичная надпочечниковая недостаточность [3].

Ошибочная постановка диагноза хронической надпочечниковой недостаточности у данной больной в 1974 г. эндокринологом по месту жительства только на основании клинической картины, повлекшая нецелесообразное назначение глюкокортикоидов, была вызвана отсутствием заместительной терапии половыми гормонами после феминизирующей операции. В результате гонадэктомии у больной возник посткастрационный синдром, обусловленный резким прекращением влияния андрогенов, оказывающих анаболическое действие на андрогенчувствительные ткани, к которым относится мышечная ткань [4].

Основываясь на нашем опыте, мы рекомендуем начинать гормональную терапию еще в период подготовки к операции, что способствует развитию вторичных половых признаков выбранного пола, исключает тяжелое течение посткастрационного синдрома, а также облегчает социальную реабилитацию после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбаха и др.: Пер. с нем. – М., 1988. – С. 117-118.
2. *Розен В. Б.* // Основы эндокринологии. – М., 1984. – С. 125.
3. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. – М., 1991.
4. *Сочнева З. Г.* // Казуистика в психиатрии. – Рига, 1988. – С. 143-145.

Поступила 23.06.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.432-006.55-08

С. Ю. Серпуховитин, Л. Е. Кирпатовская, И. С. Комолов

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

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

Опухоли гипофиза, чаще называемые аденомами, в основном происходят из передней доли гипофиза и примерно в 90% случаев секретируют в больших количествах один или несколько гипофизарных гормонов, что приводит к изменению гомеостаза и возникновению специфических эндокринных заболеваний, таких, как акромегалия, синдром лактореи-аменореи, болезнь Иценко—Кушинга и др. Клиническая картина как гормонсекретирующих, так и несекретирующих опухолей гипофиза может быть обусловлена также прорастанием их в смежные структуры гипофиза, параселлярной области с нарушением соответствующих функций мозга.

Этиология опухолей гипофиза к настоящему времени продолжает оставаться неизвестной. С этим во многом связаны трудности в выборе метода лечения той или иной опухоли. И хотя в большинстве своем аденомы гипофиза представляют собой доброкачественные и сравнительно медленно растущие образования, следует помнить, что около 50% опухолей могут довольно быстро расти, проникая через твердую мозговую оболочку в параселлярную область [58]. Довольно редко опухоли гипофиза оказываются злокачественными. В этом случае они метастазируют в субарахноидальное пространство, мозг и другие органы [52].

Появление новых методов топической диагностики и биохимических исследований дает возможность верифицировать наличие опухоли гипофиза на стадиях микроаденом. Это в свою очередь позволяет более эффективно воздействовать на них вплоть до полного излечения больного, включающего прекращение гиперсекции, восстановление функции гипофиза и предупреждение рецидива заболевания.

Основными методами лечения аденом гипофиза являются медикаментозная [38, 39], лучевая [6, 33] терапия, аденомэктомия [1, 4, 8, 10, 28], а также их комбинированное применение.

В настоящей работе приведены основные способы лечения больных с пролактин-, соматотропин- и кортикотропинсекретирующими аденомами гипофиза.

Пролактиномы

Установлено, что около 40 % аденом гипофиза относятся к пролактинсекретирующим опухолям [3, 17, 40]. Наиболее часто они встречаются у женщин репродуктивного возраста и реже у мужчин. Эти новообразования относят к медленно растущим. У женщин они чаще выявляются на стадиях микроаденом, поскольку их появление быстро приводит к гиперпролактинемии и нарушению менструальной функции, что является ранним признаком начала заболевания. Напротив, у мужчин пролактиномы чаще обнаруживают на стадии макроаденом, когда опухоль сдавливает соседние структуры; появление соответствующих симптомов зачастую и служит первым признаком заболевания, хотя намного раньше возникает нарушение фертильности.

Вплоть до появления агонистов допамина единственными методами лечения были оперативное воздействие и радиотерапия [2, 9, 43, 59]. С появлением коммерческих препаратов агонистов допамина: бромкриптина (парлодела), а чуть позже лерготрила, перголида, лизурида и отечественного препарата абергина, медикаментозное лечение пролактином становится основным методом, дающим возможность снижать уровень пролактина в крови, уменьшать размеры опухоли и восстанавливать менструальную функцию [38].

Однако по мере накопления опыта лечения агонистами допамина выявились и негативные последствия, вызываемые этими препаратами. Это непереносимость препарата, а также ряд побочных эффектов, таких как утомляемость, тошнота, боли в животе, ортостатическая гипотензия, головная боль, галлюцинации и даже бред [64]. Более того, появилось сообщение, что длительное применение бромкриптина сопровождается появлением фиброзной ткани вокруг опухоли, что может затруднить проведение в дальнейшем хирургического вмешательства и радиотерапии [14].

У сравнительно небольшой части больных в процессе консервативного лечения отмечаются полное исчезновение опухоли и отсутствие рецидива заболевания после отмены бромкриптина. В связи с этим авторы рекомендуют временно прекращать лечение каждые 2 года для выяснения динамики уровня пролактина после отмены препарата [35]. Однако перерывы в лечении бромкриптином обычно приводят к возобновлению роста аденомы и возврату гиперпролактинемии [41].

Следует также отметить, что успех лечения агонистами допамина в большинстве случаев зависит от размеров опухоли и уровня пролактина в крови. Так, у больных, имеющих микропролактиному и уровень пролактина в крови до лечения менее 3000-4000 МЕ/мл, содержание гормона в крови и половая функция чаще всего быстро нормализуются. Однако если содержание пролактина в крови превышает указанные выше цифры, нормализация уровня его занимает очень много времени или вообще не происходит [47, 62].

Нейрохирургическое лечение должно применяться в следующих случаях: у больных, резистентных к бромкриптину (особенно с кистозными пролактиномами), с быстрым прогрессированием нарушений зрения, с непереносимостью препаратов агонистов допамина, и у больных, рост опухоли у которых продолжается на фоне лечения бромкриптином [3, 65].

В связи с тем что хирургическое лечение микроаденом более успешно, чем макроаденом, предпринимаются попытки проведения медикаментозной терапии бромкриптином до операции с целью уменьшения размеров опухоли. Однако убедительных данных в пользу подобной предоперационной подготовки не получено [23, 31]. К тому же длительный прием бромкриптина сопровождается развитием фиброзных процессов в гипофизе и тем самым осложняет проведение оперативного лечения [14, 39]. Поэтому хирургическое лечение пролактинсекретирующих аденом гипофиза показано в течение первого года терапии бромкриптином [35].

Основываясь на катамнестических данных, большинство исследователей [28, 53, 57] утверждают, что наиболее высокий показатель излечения после трансфеноидального удаления пролактинсекретирующих опухолей гипофиза имеет место у больных с микроаденомами и уровнем пролактина в крови менее 3000 МЕ/мл. Напротив, возможность рецидива гораздо выше у пациентов с инвазивными макроаденомами и высоким содержанием пролактина в крови.

Лучевая терапия также более эффективна у больных со сравнительно невысоким уровнем пролактина в крови. При этом следует учесть, что положительный результат от данного вида лечения проявляется, как правило, через месяцы или даже годы [26, 33]. Авторы рассматривают применение лучевой терапии как дополнительный метод лечения, противодействующий развитию рецидивов после длительного приема агонистов допамина или операционного вмешательства. Обычная доза при пролактиномах составляет 45 Гр. При этом авторы подчеркивают, что по их наблюдениям развитие осложнений в виде гипопитуитаризма возникает реже при использовании мегавольтного ускорителя. Из опубликованных данных следует, что в результате комбинированного применения медикаментозной и лучевой терапии восстановление овуляции произошло у 97 % больных, а беременность наступила у 86 % от желавших. Лучевая терапия может давать осложнения в виде некроза мозга или постлучевой саркомы [24, 63].

Лучевую терапию больным с пролактиномами назначают также в тех редких случаях, когда обнаруживают рецидив роста опухоли после хирургического и медикаментозного лечения. В большинстве случаев это связано с множественными аденомами или опухолями с инвазивным ростом.

Лучшие результаты получают [6, 44], используя уникальные возможности пучков тяжелых заряженных частиц высоких энергий (протон). Известно, что с помощью протонных пучков можно подвести к пролактиноме достаточную терапевтическую дозу при минимальном облучении головного мозга и нормальных клеток гипофиза. Доза облучения 6000-8000 рад. Облучение проводится больным с плохой переносимостью или нечувствительностью к препаратам бромкриптина. Полная ремиссия наступает у 45 % больных. У остальных, как правило, отмечается улучшение. Однако нормализация уровня пролактина имеет место только в 1/3 наблюдений, поэтому в постлучевом периоде требуется назначение парлодела в небольших дозах для достижения стойкой ремиссии в течение 2-10 лет. Кроме того, протонная терапия может служить методом выбора в случаях отказа больных от операции либо при противопоказаниях к ней.

Таким образом, наиболее эффективными являются комбинированные методы лечения (медикаментозная терапия + операция, операция + лучевая терапия или медикаментозная + лучевая терапия).

Соматотропинома

Избыточная продукция соматотропного гормона (СТГ) вызывает известную клинику акромегалии. Если гиперсекреция происходит до закрытия эпифизарных зон роста костей, развивается гигантизм. В большинстве случаев гиперсекреция СТГ обусловлена аденомой гипофиза [1, 13, 45]. Соматотропинома чаще диагностируется на стадии макроаденомы, вследствие чего у больных за счет роста опухоли или ее инвазии могут возникать нарушения полей зрения и различные неврологические симптомы [8, 66]. Раннее выявление опухоли и проведение современного лечения позволяют продлить жизнь больного.

Все три вида воздействия на больных с соматотропиномой (хирургическое, медикаментозное и лучевое) являются весьма важными компонентами лечения. К сожалению, в настоящее время наименее эффективна медикаментозная терапия. По имеющимся данным литературы, опыт использования в течение последних 20 лет бромкриптина не дал обнадеживающих результатов. Отмечено, что только у 20% больных уровень СТГ возвращался к норме [12]. Более удачным оказалось лечение аналогом соматостатина октреотидом (сандостатин, SDZ201-995), в результате чего удалось снизить уровень СТГ у 50-70% больных [51]. Имеются единичные сообщения об уменьшении размеров опухоли и об улучшении результатов хирургического лечения после применения октреотида [11].

Отрицательным моментом использования аналога соматостатина является возможность развития у больных холелитиаза и желудочно-кишечных расстройств [27].

На основании катамнестических исследований авторы [20, 37] рекомендуют проводить лечение октреотидом в случае неполного удаления опухоли, при наличии противопоказаний к проведению операции и при позднем обращении больных.

Лучевая терапия широко применялась до недавнего времени, однако за последнее десятилетие она стала дополнительным видом лечения, главным образом для больных, неспособных перенести операцию, или для тех, у кого удалить опухоль полностью невозможно. Результаты лучевой терапии отсрочены и проявляются снижением уровня СТГ, как правило, через 1 год и сохраняются в течение 10 лет и более у 70% больных [22, 36]. К недостаткам лучевой терапии относятся длительный период (3-8 мес) до начала снижения уровня СТГ после проведенного курса лечения, возможность повреждения внутричерепных нервов, развития в последующем примерно у 1/3 больных недостаточности функции гипофиза, возникновения некроза мозга или постлучевой саркомы [5, 16].

Протонная терапия при акромегалии может быть рекомендована как самостоятельный метод радикального лечения при микро- и эндоселлярных макроаденомах (неинвазивных или первой степени инвазивности). При эндоэкстраселлярных макроаденомах – как второй этап комбинированного лечения нерадикально удаленной опухоли (паллиативное локальное облучение остатка опухоли) [5, 7]. Проводится она одномоментно или реже за две фракции, суммарная лучевая доза колеблется от 50 до 70 Гр в зависимости от объема облучения. К осложнениям можно отнести постлучевой гипотиреоз, гипогонадизм. Неврологических осложнений, как правило, не отмечается, так же как и летальности.

Нейрохирургическое вмешательство является в настоящее время методом выбора при лечении акромегалии [25, 55]. Снижение концентрации гормона роста в крови способствует быстрому клиническому улучшению состояния пациента, что особенно существенно для больных с "гипертрофией" мягких тканей, сахарным диабетом и артралгиями. Оценка степени излечения после проведения хирургического вмешательства бывает затруднительной вследствие остающегося повышенным уровня инсулиноподобного фактора роста I. Базальный уровень его в плазме у больного после успешного хирургического лечения должен быть ниже 5 нг/мл, а после введения глюкозы – ниже 2 нг/мл [60]. По данным [54], инсулиноподобный фактор роста I должен возвратиться к норме по мере исчезновения основных симптомов болезни и для нормализации этого показателя обычно требуется 2-3 нед после операции.

В работе [55], обобщающей результаты лечения 214 больных с акромегалией, 59 % лиц с микроаденомами или интраселлярными макроаденомами подвергались оперативному лечению. В другом исследовании [25] примерно 78% больных с интраселлярными образованиями также лечились оперативно. В первой из двух представленных групп больных рецидивы опухоли в периоде от 1 года до 6 лет после хирургического лечения составляли 14%, причем во всех случаях это были макроаденомы. Гипопитуитаризм развился у минимального числа больных. Аналогичные результаты были и во второй группе. Примерно около 1/3 больных в обеих группах нуждались в проведении в послеоперационном периоде курса лучевой терапии вследствие инвазивного роста опухоли или оставшейся не удаленной после операции опухолевой ткани. Примерно у половины лиц, получавших лучевую терапию, развился пангипопитуитаризм и только у 1/4 больных функция аденогипофиза нормализовалась.

Авторы всех упомянутых нами работ подчеркивают, что неудачи в результатах хирургического лечения больных акромегалией связаны со следующими факторами: невозможностью выполнения полной резекции опухоли, наличием секретирующей соматолиберин ганглиоцитомы с развитием гипоталамических нарушений, присутствием мультифокальных аденом гипофиза, секрецией СТГ или соматолиберина опухолью, расположенной вне турецкого седла. Они также подтверждают, что опухоли, ограниченные турецким седлом, дают более стойкую послеоперационную ремиссию по сравнению с опухолями, вышедшими за его пределы.

Исходя из задач данного исследования, нам представляется важным обсудить термин "излечение" по отношению к больным с акромегалией. В настоящее время считается общепризнанным, что уровень СТГ в крови после операции выше 10 нг/мл свидетельствует об отсутствии эффекта оперативного лечения. По заключению большинства исследователей показателем ремиссии является содержание СТГ в крови 5 нг/мл или менее. Помимо этого, не должно быть патологических отклонений при проведении глюкозотолерантного теста.

Ниже кратко представлены применяемые нами способы лечения больных с СТГ-секретирующими аденомами гипофиза. Консервативная терапия велась с применением парлодела или абергина. Катамнестическое исследование больных на протяжении 4 лет дало основание сделать заключение о том, что наилучшие результаты были достигнуты в группе больных, подвергшихся оперативному удалению опухоли гипофиза либо комбинированному (медикаментозному + оперативному) лечению. У больных с солитарными аденомами, расположенными в пределах турецкого седла, эффективность данных видов лечения составила 72 и 77 % соответственно.

Кортикотропинома

АКТГ-продуцирующие опухоли гипофиза были описаны еще в начале этого столетия. Примерно у 3/4 больных с гиперкортицизмом обнаруживаются кортикотропинсекретирующие аденомы гипофиза [50]. У оставшихся больных чаще

выявляются опухоль одного из надпочечников или эктопические кортикотропин- или кортиколиберинпродуцирующие опухоли. Кроме того, встречаются больные, у которых визуализируются опухоли как гипофиза, так и надпочечника одновременно, причем у таких больных выявляют автономную, не связанную с гиперсекрецией гипофиза, секрецию кортизола надпочечниками [29]. В некоторых случаях кортикотропиномы могут локализоваться вне гипофиза [32].

Ранее биохимические и рентгенологические исследования не позволяли с такой точностью, как сейчас, устанавливать правильный диагноз. Поэтому большая часть пациентов с болезнью Иценко–Кушинга подвергались билатеральной адреналэктомии с целью удаления органа-мишени, усугубляя, таким образом, основную причину болезни – гиперсекрецию АКТГ, вплоть до 15 лет [48, 49]. При этом один из составляющих механизма обратной связи, представленный либо глюкокортикоидами, либо другими, ныне неизвестными субстанциями, продуцируемыми надпочечниками, устранялся и опухоль гипофиза начинала усиленно расти. Подобно другим опухолям гипофиза, в настоящее время описаны небольшие по размеру АКТГ-продуцирующие карциномы гипофиза; предпринята попытка классифицировать их на центральные, периферические и эктопические [19].

Суммируя данные литературы и собственные материалы, можно сделать вывод, что микрохирургия аденом гипофиза занимает одно из ведущих мест в лечении болезни Иценко-Кушинга. Однако не следует забывать при этом, что медикаментозная и лучевая терапия также играет важную роль в реабилитации этих больных.

Лекарственная терапия. Применяется в следующих случаях: при подготовке больного к оперативному лечению, как дополнительное воздействие после проведенного курса лучевой терапии, при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству, при существовании эктопической опухоли невыясненной локализации. Различают препараты центрального действия и блокаторы стероидогенеза в плазме.

Количество фармакологических средств, блокирующих гиперфункцию надпочечников, на сегодняшний день достаточно велико. Среди них метапирон, метирапон-ингибитор 11-β-гидроксилазы, аминоглутамид – блокатор образования прегненолона из холестерола, митотан, хлодитан, являющийся адреналитиком, и др. Тем не менее выясняется, что при длительном применении спектр их терапевтической активности ограничен, поскольку они вызывают весьма серьезные осложнения в виде гастроинтестинальных расстройств и сомноленции [35].

Еще один препарат – кетоконазол (низорал), вовлекающийся в процессы стероидогенеза, весьма быстро подавляет продукцию кортизола и обычно неплохо переносится больными [61]. Наиболее частыми осложнениями являются гастроинтестинальные расстройства и повышение активности ферментов печени. Имеются сообщения о развитии тяжелых токсических гепатитов при его применении. Вместе с тем кетоконазол следует рассматривать в качестве терапии выбора при болезни Иценко–Кушинга при наличии противопоказаний к другим методам лечения. Следует подчеркнуть также, что детальное изучение последствий длительного применения препарата еще не проведено.

Препараты, блокирующие адренокортикотропную функцию гипофиза:

1) парлодел (бромкриптин, бромэргон, абергин), неплохо зарекомендовавший себя при лечении болезни Иценко–Кушинга после лучевой терапии, адреналэктомии и в комбинации с блокаторами стероидогенеза в надпочечниках. Однако действие препарата прекращается вскоре после его отмены;

2) ГАМК-ергические препараты, к которым относятся конвулекс, дифенин, фенибут, аминалон. Они хорошо переносятся больными, но применяются в основном после радикального лечения (лучевого или хирургического);

3) ципрагептидин (перитол) оказывает антисеротониновое действие, может также использоваться как вспомогательное средство при долечивании болезни Иценко–Кушинга в дозе 8-24 мг в сутки. Побочные эффекты – сонливость, повышенный аппетит.

Лучевая терапия нашла достаточно широкое применение при болезни Иценко–Кушинга [6, 43], хотя отдельные авторы считают, что ее роль в лечении данного заболевания ограничена [30, 34, 37, 46]. Они связывают это с довольно высокой эффективностью других методов лечения, и в первую очередь с транссфеноидальной хирургией. Отметим, что значительное улучшение состояния больных, подвергшихся облучению протоновым пучком, через год выявлено у 88-90 %. В то же время следует отметить, что, по данным [34], эффективность лучевой терапии через 2 года после проведения курса лечения снижалась до 50 %.

Больные, которым был проведен курс лучевой терапии, нуждаются в медикаментозном лечении до достижения пика радиационной эффективности, который, как мы упоминали ранее, возникает спустя несколько месяцев после радиационного воздействия. Осложнением облучения может быть развитие гипопитуитаризма и психоорганического синдрома с явлениями энцефалопатии и аффективными нарушениями [63].

Протонная терапия применяется при болезни Иценко–Кушинга как самостоятельный радикальный метод при наличии микрокортикотропином и макроаденом эндоселлярной локализации, не инфильтрирующих твердую мозговую оболочку или местно инфильтрирующих ее с небольшими пара- и инфраселлярным ростом [6, 33, 43]. При необходимости (отказ больного от операции, соматические противопоказания к ней, невозможность выполнения радикального удаления опухоли и т.д) протонное облучение может быть использовано и на послеоперационном этапе, и при частичном облучении больших аденом для уменьшения масс-синдрома.

Протонная терапия приводит к ремиссии заболевания в 80-90% случаев. Лучшие результаты наблюдаются у больных молодого возраста, а также при легкой и средней формах заболевания. Этот метод одинаково эффективен в комбинации с другими видами лечения: с односторонней адреналэктомией, консервативной терапией, чрескожной деструкцией надпочечников и др. Развитие клинического улучшения или полной ремиссии заболевания происходит к 6-8 мес после облучения. Крайний срок наступления ремиссии 2 года. Для лечения болезни Иценко–Кушинга необходимы дозы одномоментного облучения 80-90 Гр. Облучение в указанных дозах не сопровождается местными и общими лучевыми реакциями, иногда возникают явления гипопитуитаризма (2-4%) и постлучевой гиперпролактинемии, облучение редко приводило к развитию постлучевых осложнений. Свойства протонного пучка дают возможность применять его в лечении больных с болезнью Иценко–Кушинга, которым ранее уже был проведен неэффективный курс рентгено- или гаммаterапии.

На сегодняшний день одним из наиболее оптимальных методов лечения пациентов с болезнью Иценко–Кушинга является транссфеноидальная аденомэктомия. Многие авторы [15, 42, 56] приводят положительный эффект хирургического лечения более чем у 90 % больных. Если опухоль в турецком седле не диагностируется, то может быть показана гемигипофизэктомия. Предварительно, однако, следует получить данные о стороне локализации гиперсекреторной активности путем билатеральной катетеризации кавернозных синусов. Гемигипофизэктомия может привести к ремиссии вне зависимости от наличия или отсутствия патологического субстрата при последующем гистологическом исследовании.

Больные, подвергшиеся оперативному вмешательству, нуждаются в заместительной терапии глюкокортикоидами и в проведении периодического мониторинга для установления срока нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Как правило, он наступает через 6-12 мес после операции [21].

Эффективность оперативного вмешательства можно с определенной уверенностью предсказать в течение недели после операции, исследуя уровень кортизола в крови и суточной моче. Если тестирование показывает отсутствие ремиссии, больному необходимо проведение повторной операции в дальнейшем, спустя 6-12 мес [21].

По данным большинства специалистов, при точно установленном топическом расположении опухоли гипофиза эффективность оперативного лечения превышает 90%. При отсутствии аденомы или неустановленной ее локализации, но при наличии гиперкортицизма положительный результат от субтотальной или тотальной гипофизэктомии отмечен лишь у 42% больных [41].

Мы выполняли аденомэктомию у больных с верифицированными до операции опухолями гипофиза и поэтому не проводили геми- или гипофизэктомии. Согласно собственным данным, больные, у которых в послеоперационном периоде сохраняется гиперкортицизм, должны быть повторно оперированы в ранние сроки или подвергнуться луче-

вой терапии. Однако в подобных случаях следует помнить о возможности эктопии опухоли, продуцирующей АКТГ или кортизол.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Благовещенская Н. С.* // Вестн. оториноларинг. – 1986. – № 4. – С. 22-26.
2. *Виноградова И. Н., Тяпина Р. С.* // Вопр. нейрохир. – 1987. – № 3. – С. 52-60.
3. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А.* // Персистирующая галакторея-аменорея. – М., 1985. – С. 105-123.
4. *Коновалов А. Н., Федоров С. Н., Соколов А. Ф.* и др. // Вопр. нейрохир. – 1984. – № 3. – С. 3-9.
5. *Лясс Ф. М., Минакова Е. И., Раевская С. А.* и др. // Мед. радиол. – 1989. – № 8. – С. 12-23.
6. *Марова Е. И., Кирпатовская Л. Е.* // Там же. – 1987. – № 8. – С. 42-49.
7. *Марова Е. И., Кирпатовская Л. Е., Минакова Е. И.* и др. // Пробл. эндокринол. – 1990. – № 5. – С. 3-9.
8. *Мелькишев В. Ф., Савушкина А. С., Савченко О. Н.* и др. // Вопр. нейрохир. – 1982. – № 4. – С. 20-25.
9. *Трунин Ю. К., Фаллер Т. О., Снигирева Р. Я.* и др. // Там же. – 1989. – № 5. – С. 18-21.
10. *Фридрих Ф., Борхардт У.* // Там же. – 1982. – № 6. – С. 27-32.
11. *Barkau A. R., Floyd R. V., Chaudler W. F.* et al. // J. clin. Endocr. – 1988. – Vol. 67. – P. 1040-1048.
12. *Barkau A. R.* // Endocr. Metab. Clin. N. Amer. – 1989. – Vol. 18. – P. 277-310.
13. *Baskin D. S., Boggan I. E., Wilson C. B.* // J. Neurosurg. – 1982. – Vol. 56. – P. 634-641.
14. *Bevan I. S., Adams C. B. T., Burke C. W.* et al. // Clin. Endocr. -1987. – Vol. 26. – P. 541-556.
15. *Boggan I. E., Tyrrel I. B., Wilson C. B.* // Ann. intern. Med. – 1988. – Vol. 109. – P. 487-493.
16. *Bowen I., Paulsen C. A.* // Stroke. – 1992. – Vol. 23. – № 6. – P. 908-911.
17. *Burrow G. N., Wortzman G., Rewcastle N. B.* et al. // New Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 304. – P. 156-166.
18. *Carpenter P. C.* // Mayo Clin. Proc. – 1986. – Vol. 61. – P. 49-58.
19. *Casson I. F., Walker B. A., Hipkin R. J.* et al. // Acta endocr. (Kbh.). – 1986. – Vol. 111. – P. 300-304.
20. *Choidini P. G., Corri R., Dallabouzana D.* et al. // J. clin. Endocr. – 1987. – Vol. 64. – P. 447-453.
21. *Chrousos G. P., Schulte H. M., Clelfield E. H.* et. al. // New Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 310. – P. 622-626.
22. *Eastman R. C., Gorelen P., Roth I.* // J. clin. Endocr. – 1979. – Vol. 48. – P. 931-940.
23. *Falbusch R., Buchfelder M., Schrell U.* // J. Neurosurg. – 1987. – Vol. 67. – P. 807-815.
24. *Francine H. E., Glenn S. E.* // Endocr. Metab. Clin. N. Amer. – 1987. – Vol. 16, N 3. – P. 667-684.
25. *Grisoli F., Reclerg T., Lauquet P.* et al. // Surg. Neurol. – 1985. – Vol. 25. – P. 513-519.
26. *Grossman A., Besser G. M.* // Brit. med. J. – 1985. – Vol. 290. – P. 182-184.
27. *Halse I., Harris A. G., Kvistberg A.* et al. // J. clin. Endocr. – 1990. – Vol. 70. – P. 1254-1261.
28. *Hardy I.* // Secretory Tumors of the Pituitary Gland. – New York, 1984. – P. 73-81.
29. *Hermus A. R., Pieters G. F., Smals A. G.* et al. // New Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 318. – P. 966-970.
30. *Hubbard I. R., Scheithauer B. W., Abbound C. F.* et al. // J. Neurosurg. – 1987. – Vol. 67. – P. 1816-1821.
31. *Iennings A. S., Riddle G. W., Orth D. N.* // New Engl. J. Med. – 1977. – Vol. 297. – P.957-962.
32. *Kammer H., George R.* // J. A. M. A. – 1981. – Vol. 246. – P. 2722-2724.
33. *Kirpatovskaya L. E., Marova E. I.* // J. endocr. Invest. – 1991. – Vol. 14. – Suppl. 1. – P. 129.
34. *Kjellberg R. N., Kliman B., Swisher B.* et al. // Secretory Tumors of the Pituitary Gland. – New York, 1984. – P. 295-307.
35. *Klibanski A., Zarvas N. T.* // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 822-831.
36. *Kliman B., Kjellberg R. N., Swisher B.* et al. // Acromegaly: A Century of Scientific and Clinical Progress. – New York, 1987. – P. 221-228.
37. *Lamberts S. W. I., Zweens M., Verschoor R.* et al. // J. clin. Endocr. – 1986. – Vol. 63. – P. 16-19.
38. *Landolt A. M., Minder M., Osterwalder V.* et. al. // Experientia. – 1983. – Vol. 39. – P. 625-626.
39. *Landolt A. M., Osterwalder V.* // J. clin. Endocr. – 1984. – Vol. 58. – P. 1179-1183.
40. *Leavens M. E., Samaan N. A., Rarson D. R.* et. al. // Int. Advaac. surg. Oncol. – 1981. – Vol. 4. – P. 277-310.
41. *Leavens M. E., Mccutcheon I. F., Samaan N. A.* // Oncology. – 1992. – Vol. 6. – P. 69-79.
42. *Mampalam T. I., Tyrrell I. B., Wilson C. B.* // Ann. intern. Med. – 1988. – Vol. 109. – P. 487-493.
43. *March C. M., Kletzky O. A., Davajan V.* et al. // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1981. – Vol. 139. – P. 835-844.
44. *Marova E. I., Kirpatovskaya L. E.* // Simposium fur klinische Endokrinologie. – Jena, 1989. – S. 40-50.
45. *Melmed S., Errin C., Kovacs K.* et al. // New Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312. – P. 9-17.
46. *Melmed S., Applegate G., Sutton M. R.* // Quart. J. Med. – 1989. – Vol. 70. – P. 145-160.
47. *Molitch M. E., Elton R. I., Blackwell R. E.* et al. // J. clin. Endocr. – 1985. – Vol. 60. – P. 698-705.
48. *Moore T. I., Dluhy R. G., Williams G. H.* et al. // Ann. intern. Med. – 1976. – Vol. 85. – P. 731-743.
49. *Nelson D. H., Meakin I. W., Thom G. W.* // Ibid. – 1960. – Vol. 52. – P. 560-569.
50. *Orth D. N., Liddle G. W.* // New Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285. – P. 243-247.
51. *Plewe G., Beyer I., Krause U.* et al. // Lancet. – 1984. – Vol. 2. – P. 782-784.
52. *Popovic E. A., Vathmone I. R., Sin K. M.* et al. // Neurosurgery. – 1991. – Vol. 29, N 1. – P. 127-130.
53. *Randall R. V., Laws E. R., Abbond C. F.* et al. // Mayo Clin. Proc. – 1983. – Vol. 58. – P. 108-121.
54. *Roelfsema F., van Dulken H., Frolich M.* // Clin. Endocr. – 1985. – Vol. 23. – P. 555-565.
55. *Ross D. A., Wilson C. B.* // J. Neurosurg. – 1988. – Vol. 68. – P. 854-867.
56. *Salassa R. M., Laws E. R. Jr., Carpenter P. C.* et al. // Mayo Clin. Proc. – 1978. – Vol. 53. – P. 24-28.
57. *Samaan N. A., Schultz P. N., Leavens T. A.* et al. // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1986. – Vol. 155. – P. 1300-1305.
58. *Scheithamer B. W., Kovacs K., Laws E. R.* et al. // J. Neurosurg. – 1986. – Vol. 65. – P. 733-744.
59. *Schlechte J., Dolank I., Sherman B.* et al. // J. clin. Endocr. – 1989. – Vol. 68. – P. 412-418.
60. *Serri O., Somma M., Comtois R.* et al. // Ibid. – 1985. – Vol. 61. – P. 1185-1189.
61. *Sonino N., Boscaro M., Merola G.* et al. // Ibid. – P. 718-722.
62. *Thorner M. O., McNeilly A. S., Hagen C.* et al. // Brit. med. J. – 1974. – Vol. 2. – P. 419-422.
63. *Tran L. M., Blount L., Horton D.* et al. // Amer. J. clin. Oncol. – 1991. – Vol. 14. – P. 25-29.
64. *Turner T. M., Cookson I. S., Wass I. A. H.* et al. // Brit. med. J. – 1984. – Vol. 289. – P. 1101-1103.
65. *Vance M. L., Evans W. S., Thorner M. O.* // Ann. intern. Med. – 1984. – Vol. 100. – P. 78-91.
66. *Wright A. D., Hill D. M., Lowy C.* et al. // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 966-977.

Поступила 14.06.94

© Н. П. ГОНЧАРОВ, В. Ю. БУТНЕВ, 1995

УДК 616.681-008.6-02:615.357:577.175.632]-092.9-07

Н. П. Гончаров, В. Ю. Бутнев

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА НА СТАНОВЛЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕМЕННИКОВ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ ОБЕЗЬЯН

Лаборатория биохимической эндокринологии и гормонального анализа (руководитель – проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ (дир. – акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва, Приматологический центр, Сухуми

В последние годы во всем мире проводится интенсивное изучение биологических эффектов дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Интерес к этому стероиду обусловлен во многом тем, что изменения его концентрации ассоциированы с развитием рака молочной железы, ожирением, гипертензией и рядом других заболеваний.

Как известно, в ранний постнатальный период у детей регистрируется высокий уровень ДГЭА, а затем он снижается и снова значительно увеличивается в период адренархе. Уровень ДГЭА достигает пика к 30 годам. После 30 лет его концентрация в плазме крови уменьшается приблизительно по 60 нг/мл в год. Физиологическое значение "включения" продукции ДГЭА в раннем возрасте и ее "выключения" с возрастом остается неясным до настоящего времени.

Уже в ранних работах было показано, что в онтогенезе человека увеличение секреции свободного ДГЭА и его сульфатной формы регистрируется задолго до усиления продукции половых стероидных гормонов и гонадотропином [1, 2]. Этот феномен получил определение "адренархе" по аналогии с процессом созревания функции половых желез "гонадархе". Ряд исследователей связывают адренархе с инициацией процесса полового созревания, приписывая надпочечниковым андрогенам роль пускового механизма в активации секреции половых гормонов и гонадотропинов [9, 10, 14]. Однако в более поздних работах показано, что гонадархе и адренархе являются независимыми друг от друга процессами [16].

В то же время известно, что ДГЭА обладает некоторой андрогенной и анаболической активностью [8], влияя тем самым на общее развитие организма. Можно думать о его модулирующем влиянии на половое созревание. Однако существующие данные не позволяют однозначно ответить на вопрос о его значении в становлении гормональной функции половых желез в период пубертации. В настоящей работе в опытах на самцах павианов гамадрилов мы попытались смоделировать "включение" повышенной продукции ДГЭА за 1-1,5 года до начала адренархе путем введения экзогенного ДГЭА в физиологических дозах, с тем чтобы проследить за состоянием гормональной функции семенников во время введения стероида и в период пубертации, который у павианов заканчивается в 4-5 лет.

Материалы и методы

Опыты проведены на 5 неполовозрелых самцах павианов гамадрилов в возрасте 2-3 лет, массой 7-9 кг. После адаптации животных к содержанию в индивидуальных стандартных метаболических клетках им подкожно вводили препарат ДГЭА в персиковом масле. 5 неполовозрелых павианов такого же возраста и массы служили контролем.

В течение первого месяца препарат вводили в дозе 1 мг/животное через день, затем на протяжении второго месяца по 3 мг также через день. Кровь для определения стероидных гормонов брали из локтевой вены до начала введения препарата, а затем перед каждым вторым введением.

Через 1 год, а затем через 2 года после окончания курса, т. е. после вступления обезьян в период пубертации, у них была взята кровь для сравнения содержания стероидных гормонов у экспериментальной и контрольной групп животных.

Радиоиммунологическим методом в крови обезьян определяли содержание тестостерона, кортизола, 11-дезоксикортизола и кортикостерона. Статистическую обработку результатов проводили общепринятым методом, используя критерии Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Содержание основных C_{21}-стероидных гормонов, продуцируемых корой надпочечника, – кортизола, 11 – дезоксикортизола и кортикостерона не изменялось на протяжении всего периода введения ДГЭА и составляло 1078 ± 27, 36 ± 1, 22 ± 1 нмоль/л ($M \pm m$) соответственно.

Концентрация тестостерона, который синтезируется у неполовозрелых животных в значительной степени в коре надпочечников, также не изменялась на протяжении всего периода введения ДГЭА и непосредственно после него, составляя 2,8 ± 0,1 нмоль/л.

Через год после окончания введения ДГЭА, когда экспериментальные животные находились в периоде пубертации (возраст 3-4 года), была проведена оценка содержания андрогенов в крови обезьян и прироста массы тела в сравнении с контрольной группой животных аналогичного возраста, но не получавших ДГЭА. Результаты представлены на рис. 1. Установлено, что содержание тестостерона в крови пубертатных животных, которым предварительно вводили ДГЭА, было на 45% выше, чем в контрольной группе животных того же возраста. Статистически достоверные различия, однако, отсутствовали в связи с выраженными индивидуальными колебаниями в концентрации тестостерона.

Масса тела животных, получавших препарат, была достоверно выше (на 37%), чем масса тела контрольных животных.

Сравнение содержания тестостерона в крови экспериментальных и контрольных животных было проведено повторно через 2 года после окончания введения ДГЭА, т. е. в возрасте 4-5 лет, когда они вступают в период половой зрелости. Концентрация тестостерона (рис. 2) в крови животных, которым вводили ДГЭА, в этот период была в 4,7 раза выше, чем у контрольных животных той же возрастной группы (31,4 ± 3,1 и 6,6 ± 1,4 нмоль/л соответственно, $p < 0{,}001$). У экспериментальных животных масса тела по-прежнему значительно превышала аналогичный показатель у обезьян контрольной группы.

Таким образом, полученные данные позволили сделать вывод, что длительное введение ДГЭА обезьянам препубертатного возраста ускоряет процесс активации функции половых желез в период пубертации и способствует более быстрому нарастанию массы тела в этот период развития.

Данные мировой литературы о влиянии надпочечниковых андрогенов на процесс полового созревания и нарастания массы тела человека и животных неоднозначны. Так, клинические наблюдения показали, что у больных с задержкой полового созревания часто отмечается и задержка нарастания секреции андрогенов надпочечниками [5, 6], а врожденная гиперплазия надпочечников сопровождается преждевременным усилением секреции гонадотропинов [4]. В то же время у детей с преждевременным адренархе не наблюдалось ускорения полового созревания [15]. В работе [7] показано, что у детей с преждевременным половым созреванием или с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом не отмечалось сопутствующего преждевременного или запаздывающего адренархе.

Описанные наблюдения не исключают некоторого влияния адреналовых андрогенов на время наступления пубертации, однако исследователи [11] полагают, что физиологические уровни надпочечниковых андрогенов не оказывают выраженного действия на время наступления полового созревания.

В экспериментах, выполненных на неполовозрелых крысах с введением ДГЭА, получены более однозначные результаты. Показано, что ДГЭА приводил к выраженному повышению концентрации ЛГ, увеличению массы матки и яичников, открытию влагалища и, как правило, наступлению овуляции [12, 13]. Однако следует отметить, что в этих опытах были использованы фармакологические дозы препарата до 60 мг на 1 кг массы тела.

Использование ДГЭА – энантата при задержке роста в педиатрической практике не дало выраженного соматического эффекта, однако у детей с преждевременным адренархе отмечалось ускорение костного возраста и роста тела [8].

Группой профессора Е. Болье [3] показана возможность образования прегненолона и ДГЭА тканью мозга различных животных и человека. На этом основании ими была выдвинута концепция о "нейростероидах". При этом суточные ритмы нейростероидов имеют другие временные характеристики по сравнению с ритмами

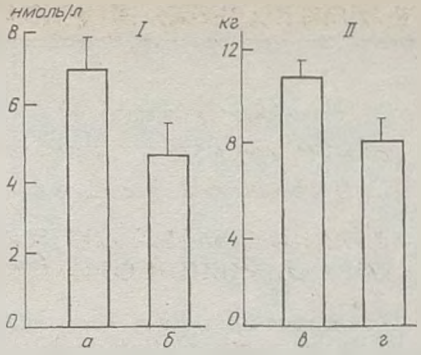


Рис. 1. Содержание тестостерона в плазме крови (I) и масса тела (II) самцов павианов гамадрилов через год после введения ДГЭА в сравнении с контрольными животными той же возрастной группы.

а – концентрация тестостерона в крови животного после введения ДГЭА; *б* – то же в крови контрольных животных; *в* – масса тела животных после введения ДГЭА; *г* – то же у контрольных животных.

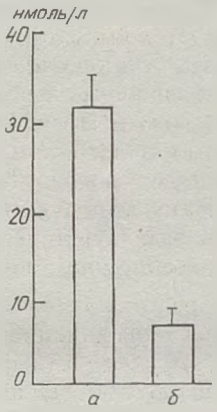


Рис. 2. Содержание тестостерона через 2 года после введения ДГЭА в крови экспериментальных (а) и контрольных (б) самцов павианов гамадрилов.

секреции прегненолона и ДГЭА надпочечниками.

Предлагаются три возможных механизма действия нейростероидов на структуры мозга: 1) включение в мембрану и изменение функции клетки; 2) превращение их в биологически активные производные; 3) способность связываться со специфическими мембранными рецепторами клеток.

Выявленное нами ускоряющее влияние физиологических доз ДГЭА на формирование гормональной функции семенников в период пубертации необходимо рассматривать с позиции вышеизложенной концепции о нейростероидах. Длительное введение ДГЭА в период препубертации приводит к активации определенных структур мозга, входящих в лимбическую систему, с последующим "включением" системы гипоталамус – гипофиз – половые железы.

Выводы

1. Длительное введение физиологических доз ДГЭА за 1 год до начала адренархе приводит к активации системы гипофиз – гонады в период

пубертации, что сопровождается повышенной продукцией тестостерона и нарастанием массы тела.

2. Наиболее выраженный эффект отсроченной активации секреции тестостерона проявляется в начале полового созревания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Albright F., Smith P. H., Fraser R.* // Amer J. med. Sci. – 1942. – Vol. 204. – P. 625-648.
2. *Albright F.* // Ann. intern. Med. – 1947. – Vol. 27. – P. 861-882.
3. *Baulieu E. E., Robel P., Vatier O.* et al. // Receptor-Receptor Interactions: Proceedings of the International Wenner-Gren Symposium / Eds K. Fuxe, L. F. Agnati. – Stockholm, 1987. – P. 89-104.
4. *Boyar R. M., Finkelstein J. W., David R.* et al. // New Engl. J. Med. – 1973. – Vol. 289. – P. 282-286.
5. *Cohen H. N., Wallase A. M., Beastal G. H.* et al. // Lancet. – 1981. – Vol. 1. – P. 689-692.
6. *Copeland A. C., Paunier L., Sizonenko P. C.* // J. Pediat. – 1977. – Vol. 91. – P. 985-990.
7. *Counts D. R., Pescovitz O. H., Barnes K. M.* et al. // J. clin. Endocr. – 1987. – Vol. 64. – P. 1174-1176.
8. *Cutler G. B., Schiebinger R. J., Albertson B. D.* et al. // Control of the Onset of Puberty / Eds M. G. Grumbach et al. – London, 1990. – P. 507-533.
9. *Ducharme J. R., Forest M. G.* et al. // J. clin. Endocr. – 1976. – Vol., N 3. – P. 468-476.
10. *Forest M. G., Saez J. M., Bertrand J.* // Some Aspects of Hypothalamic Regulation of Endocrine Functions / Ed. P. Franchimont. – Stuttgart, 1975. – P. 339-366.
11. *Grumbach M. M., Richards G. E., Conte F. A., Kaplan S. L.* // The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex / Eds V. H. T. James et al. – London, 1978. – P. 583-612.
12. *Knudsen J. F., Mahesh Virendra B.* // Endocrinology. – 1975. – Vol. 97, N 2. – P. 458-468.
13. *Kraulis J., Traikov H., Sharpe M.* et al. // Ibid. – 1978. – Vol. 103. – P. 1822-1828.
14. *de Peretti E., Forest M. G.* // J. clin. Endocr. – 1976. – Vol. 43. – P. 982-991.
15. *Silverman S. H., Migeon C., Rosenberg E., Wilkins L.* // Pediatrics. – 1952. – Vol. 10. – P. 426-431.
16. *Sizonenko P. C.* // Control of the Onset of Puberty III: Proceedings of the 3-d International Conference on the Control of the Onset of Puberty. – Amsterdam, 1989. – P. 375-385.

Поступила 20.05.94

N. P. Goncharov, V. Yu. Butnev – EFFECTS OF LOW DEHYDROEPIANDROSTERONE DOSES ON THE DEVELOPMENT OF THE GONADAL HORMONAL FUNCTION OF YOUNG MONKEYS

Summary. The effect of prolonged administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) to young male Papyo hamadryas on the subsequent course of sexual maturation was studied. Blood levels of testosterone, hydrocortisone, corticosterone, and 11-deoxyhydrocortisone were radioimmunoassayed over the course of DHEA administration and after it. No appreciable changes in the said steroid compounds were observed during DHEA administration and soon after it. One year after DHEA administration, when the animals were in the pubertal stage, they had higher testosterone levels in the blood and a statistically higher mass in comparison with age-matched control monkeys. The most marked differences in testosterone levels were observed 2 years after DHEA administration, when the animals grew adult. Their testosterone levels surpassed the normal value by 4.7 times. The authors consider the effect of physiologic doses of DHEA the gonadal hormonal function from the "neurosteroid" concept viewpoint.

© С. В. ШИРШЕВ, 1995

УДК 612.017.1.06:577.175.3/8].08

С. В. Ширшев

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНО-ЦИТОКИНОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Лаборатория иммунологии (зав. Н. Н. Кеворков)
Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

В последнее время показано, что плацента наряду с белково-пептидными гормонами секретирует разнообразные цитокины [6, 12], которые в обычных условиях являются продуктами клеток лимфомиелоидного комплекса. Как гормоны, так и цитокины дают выраженные иммуномодулирующие эффекты [1, 4]. В фето-плацентарном компартменте, несущем признаки генетической чужеродности, активность иммунокомпетентных клеток матери модулируется комплексом биологически значимых соединений, среди которых в первую очередь можно выделить гормон беременности – хорионический гонадотропин (ХГ) и интерфероны (ИНФ) 1-го типа. Эти белки продуцируются трофобластом на протяжении всего периода беременности [5, 6, 12], причем ИНФ-α избирательно усиливает эктопическую секрецию β-субъединицы ХГ, прямо влияя на экспрессию гена ХГ [7].

Известно, что ИНФ-α и ИНФ-β не только обладают противовирусной активностью, но и дают иммуномодулирующий эффект, близкий таковому ХГ [3]. Однако совместное гормонально-цитокиновое действие на лимфоидные клетки не оценивалось. По-видимому, подобное воздействие имеет место в гестационный период, а при беременности, осложненной вирусной инфекцией, приобретает решающее значение.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ИНФ 1-го типа и ХГ, а также их совместного воздействия на уровень адоптивного первичного иммунного ответа.

Материалы и методы

Опыты проводили на мышах-самках линии СВА массой 20-22 г. ХГ ("Profasi", Serano, Италия) в концентрациях 10 или 50 МЕ/мл вносили в краткосрочную макрокультуру спленоцитов ($2 \cdot 10^7$) клеток на 4 мл среды 199) и инкубировали при 37°С в течение 1 ч. Затем клетки трижды отмывали средой 199 и концентрировали из расчета $2 \cdot 10^7$ клеток в 0,5 мл питательной среды для совместного с антигеном (эритроциты барана $2 \cdot 10^8$) внутривенного введения сингенным, летально облученным (219,3 мКл/кг) реципиентам.

Функциональную активность клеток оценивали по уровню адоптивного иммунного ответа на 4-5-е сутки с момента сингенного переноса методом локального гемолиза в геле агарозы [9].

Влияние ХГ и ИНФ 1-го типа на функциональную активность интактных спленоцитов, реализующих адоптивный первичный иммунный ответ ($M \pm m$)

№ группы	Экспериментальное воздействие	Число мышей	lg АОК на $2 \cdot 10^7$ спленоцитов	Натуральное число АОК	p
1	Контроль	22	3,123 ± 0,050	1511,8	
2	ХГ(10 МЕ/мл)	8	2,893 ± 0,103	947,5	$p_{2-1} < 0,05$
3	ХГ(50 МЕ/мл)	12	2,949 ± 0,047	950,0	$p_{3-1} < 0,01$
4	ИНФ-α (250 МЕ/мл)	13	3,364 ± 0,050	2509,2	$p_{4-1} < 0,001$
5	ИНФ-α + ХГ(10 МЕ/мл)	13	3,492 ± 0,034	3229,2	$p_{5-1} < 0,001$ $p_{5-2} < 0,001$ $p_{5-4} < 0,05$
6	ИНФ-α + ХГ(50 МЕ/мл)	10	3,365 ± 0,074	2646,0	$p_{6-1} < 0,01$ $p_{6-3} < 0,001$
7	ИНФ-β (250 МЕ/мл)	12	3,299 ± 0,094	2573,3	
8	ИНФ-β + ХГ(10 МЕ/мл)	12	3,288 ± 0,049	2088,3	$p_{8-1} < 0,02$ $p_{8-2} < 0,001$ $p_{8-5} < 0,001$
9	ИНФ-β + ХГ(50 МЕ/мл)	12	3,384 ± 0,061	2691,6	$p_{9-1} < 0,001$ $p_{9-3} < 0,001$

Примечание. Указаны только статистически достоверные различия.

Помимо гормона, в культуры клеток селезенки вносили рекомбинантные ИНФ-α и ИНФ-β ("Діагностикум") в концентрациях 250 МЕ/мл, а также их комбинации с разными концентрациями ХГ. В качестве контроля служили клетки, в культуры которых ИНФ и ХГ не вносили, но проводили аналогичные манипуляции.

Жизнеспособность клеток, оцениваемая в тесте с трипановым синим, составляла в среднем 95%.

Статистическую обработку результатов проводили, используя t-критерий Стьюдента. Во всех расчетах оперировали $\log_{10}$(lg) числа антителообразующих клеток (АОК).

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, часовая инкубация ХГ в концентрациях 10 или 50 МЕ/мл, характерных для II-III или I триместра беременности соответственно [10], с интактными клетками селезенки приводит к статистически значимому угнетению адоптивного первичного иммунного ответа на тимусзависимый антиген. Внесение в краткосрочную культуру интактных спленоцитов ИНФ-α в концентрации, отражающей средний уровень эндогенной продукции ИНФ 1-го типа при митоген- или вирусиндуцированном интерфероногенезе [11], статистически достоверно стимулирует процессы формирования АОК в системе сингенного переноса. ИНФ-β такой способностью в исследуемой концентрации не обладает (см. таблицу).

Одновременное воздействие ХГ и ИНФ-α на иммунокомпетентные клетки селезенки, до их контакта с антигеном, оказывает выраженное иммуностимулирующее действие, интенсивность которого, однако, зависит от дозы ХГ. Так, наиболее высокий уровень адоптивного иммунного ответа наблюдается при комбинациях ИНФ-α с низкой концентрацией гормона, характерной для второй половины беременности. В данном случае можно говорить о костимулирующем эффекте низкой концентрации ХГ, так как выявлена достоверная разница между уровнем иммуностимуляции в группах ИНФ-α и ИНФ-α+ХГ (10 МЕ/мл). Что касается высокой концентрации ХГ, то можно лишь констатировать полную утрату ее иммунодепрессивного эффекта при комбинации с ИНФ-α (см. таблицу).

На фоне ИНФ-β иммунодепрессивные эффекты ХГ, так же как и на фоне ИНФ-α, полностью нивелируются, но при этом достигается статистически достоверное повышение числа АОК, которое было недостоверным при действии только одного ИНФ-β (см. таблицу). Однако феноменология костимуляции или дозовой зависимости эффектов ХГ при совместном с ИНФ-β воздействии отсутствует.

Поскольку иммуномодулирующая способность ИНФ 1-го типа прямо зависит от исходной активности лимфоцитов [2], ХГ можно рассматривать как гормон, оптимизирующий функционирование иммунокомпетентных клеток, реализующих ИНФ-стимулирующие эффекты. Полученные результаты позволяют говорить, с одной стороны, о доминировании иммунопотенцирующего действия ИНФ 1-го типа, с другой – о ХГ как костимулирующем факторе цитокиновых эффектов. С позиции иммунологии репродукции полученные данные поддерживают концепцию плацентарной иммунотрофики [13] и показывают необходимость комплексной оценки иммуномодулирующей активности всех биологически значимых соединений, присутствующих в фето-плацентарной зоне.

Не исключено, что в случае совместного воздействия ХГ и ИНФ усиление гуморального иммунного ответа может служить в качестве механизма, индуцирующего аборт при вирусной инфекции.

Выводы

1. ХГ в концентрациях, характерных для беременности, угнетает способность интактных спленоцитов формировать АОК.

2. ИНФ-α стимулирует процессы формирования АОК, в то время как ИНФ-β не влияет на уровень гуморального иммунного ответа.

3. При совместном гормонально-цитокиновом воздействии способность спленоцитов формировать АОК достоверно выше вне зависи-

мости от вариантов комбинаций ХГ с разными ИНФ.

4. В концентрации, характерной для второй половины беременности, ХГ усиливает иммуностимулирующий эффект ИНФ-α, выступая в качестве костимулирующего агента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А.* Эндогенные иммуномодуляторы. – СПб., 1992.
2. *Кузнецов В. П.* // Иммунология. – 1987. – № 4. – С. 30.
3. *Семенов Б. Ф., Каулен Д. Р., Баландин И. Г.* Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. – М., 1982.
4. *Ширшев С. В., Кеворков Н. Н.* // Успехи соврем. биол. – 1991. – Т. 111, № 5. – С. 683.
5. *Charpigny G., Reinand P., Huet J.-C.* et al. // FEBS Lett. – 1988. – Vol. 228. – P. 12.
6. *Hunt J. S.* // J. Reprod. Immunol. – 1989. – Vol. 16. – P. 1.
7. *Iles R. K., Chard T.* // J. Endocr. – 1989. – Vol. 123. – P. 501.
8. *Imakawa K., Anthony R. V., Kazemi M.* et al. // Nature. – 1987. – Vol. 330. – P. 377.
9. *Jerne N. K., Nordin A. A.* // Science. – 1963. – Vol. 140. – P. 405.
10. *Kase N. G., Reyniak J. V.* // Mount Sinai J. Med. – 1985. – Vol. 52. – P. 11.
11. *Roberts N. J., Steigbigel R. T.* // J. Immunol. – 1978. – Vol. 121. – P. 1052.
12. *Toth F. D., Juhl C., Norskov-Lauritsen N.* et al. // J. Reprod. Immunol. – 1990. – Vol. 17. – P. 217.
13. *Wegman T. G.* // Immunol Lett. – 1988. – Vol. 17. – P. 297.

Поступила 14.04.94

S. V. Shirshev – THE ROLE OF HORMONAL-CYTOKINE INTERACTIONS IN THE FORMATION OF HUMORAL IMMUNE RESPONCE

S u m m a r y. The functional activity of splenocytes of CBA mice was investigated in a syngeneic transfer system by the level of formation of antibody-producing cells (APC). Splenocytes were preincubated for 1 h in vitro with chorionic gonadotropin and type I recombinant interferons, as well as in hormonal-cytokine combinations. Chorionic gonadotropin in doses 10 and 50 MU/ml depressed APC formation, whereas alpha-interferon (250 MU/ml) stimulated it, and beta-interferon in the same concentration did not influence the level of humoral immune responce. Chorionic gonadotropin, if added to splenocyte culture in combination with alpha-interferon, completely lost its immunodepressive properties. However, if together with alpha-interferon in a dose of 10 MU/ml it had a costimulating effect, in contrast to that, in combination with beta-interferon in the tested concentrations it was conducive to only a statistically reliable increase in the number of APC.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.45-001.1/.3-02:615.357:[577.175.53+577.175.722]-02

В. Э. Цейликман, И. А. Волчегорский, О. Л. Колесников, И. А. Вязовский, И. А. Гиенко, А. А. Колесникова, О. А. Афанасьев, Р. И. Лифшиц

ВЛИЯНИЕ ПОВТОРНЫХ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗМА К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ И ИНСУЛИНУ

Кафедра биохимии (зав. – член-корр. АЕН России Р. И. Лифшиц), кафедра микробиологии (зав. – проф. И. И. Долгушин) Челябинского медицинского института

Глюкокортикоидные препараты нашли широкое применение при лечении самых разнообразных хронических заболеваний, к которым относятся бронхиальная астма, ревматизм, кератиты, экзема, коллагенозы и т.д. [3]. Вместе с тем в медицинской практике отмечаются случаи развития резистентности к действию препаратов, что существенно снижает терапевтический эффект глюкокортикоидов [4, 10, 14]. Известно, что общий адаптационный синдром (стресс) составляет неспецифическую основу патогенеза практически всех нозологических форм. При этом длительное действие стрессора служит толчком к развитию адаптационных процессов. В настоящее время для исследования механизмов развития адаптации к стрессу широко используется модель повторных непродолжительных стрессорных воздействий [8]. Вместе с тем влияние коротких стрессорных воздействий на чувствительность организма к действию экзогенных глюкокортикоидов не изучено. Известно, что для оценки стрессорного состояния важно не только абсолютное значение концентрации стрессорных гормонов, но и их реакция на инсулиновую гипогликемию [9]. Поэтому для исследования механизмов адаптации к стрессу необходимо сопоставление чувствительности организма к глюкокортикоидам с чувствительностью к экзогенному инсулину. Это и явилось задачей настоящего исследования.

Материалы и методы

Исследования были выполнены на 36 белых беспородных крысах. Реакцию на экзогенные глюкокортикоиды оценивали в соответствии с подходом, предложенным в работе [13]. При этом пролонгированный глюкокортикоидный препарат кеналог ("VEB Berlin Chemie AG") вводили в дозе 2 мг/кг, после чего определяли содержание кариоцитов в тимусе и селезенке, а также массовые индексы этих органов. Кроме того, изучали клеточный состав спленограммы и лейкоцитарную формулу периферической крови. Чувствительность к экзогенному инсулину определяли по латентности развития инсулиновой комы после внутривенного введения гормона (инсурал spp, "Плива", Загреб, Югославия) в дозе 40 ЕД/кг. О наступлении комы судили по неспособности животных выходить из физиологически неестественного положения (повисание на горизонтальном стержне, подведенном под область живота). Животные в ходе эксперимента были разделены на 6 групп. 1-ю группу составляли интактные животные. Во 2-ю группу входили животные, получавшие кеналог без предварительного стрессирования. Животные 3-й группы получали кеналог после завершения повторных стрессорных воздействий. Животные 4-й группы получали инсулин без предварительного стрессирования. Животные 5-й группы получали инсулин после завершения коротких стрессорных воздействий. 6-ю группу составляли животные, у которых повторные стрессорные воздействия сочетались с фармакологической блокадой адренорецепторов и с последующей оценкой инсулиночувствительности. Результаты обрабатыва-

Таблица 1

Содержание кариоцитов и массовые индексы тимуса и селезенки после введения кеналога у интактных и подвергнутых стрессу животных ($M \pm m$; $n = 4$)

Показатель	Группа		
	интактные животные	введение кеналога	Троекратная иммобилизация + кеналог
Масса животных, г	207,3 ± 15,1	183,5 ± 30,07	170,74 ± 10,34
Масса тимуса, мг	236,5 ± 20,1	110,25 ± 14,5 $p_1 < 0,01$	148,4 ± 20,0
Масса селезенки, мг	961,7 ± 74,3	576,6 ± 105 $p_1 < 0,05$	575,6 ± 59,3
Тимический индекс, мг/г	1,14 ± 0,07	0,62 ± 0,08 $p_1 < 0,05$	0,85 ± 0,07
Селезеночный индекс, мг/г	4,65 ± 0,27	3,14 ± 0,37 $p_1 < 0,02$	3,39 ± 0,35
Клеточность тимуса, $\cdot 10^6$	317,8 ± 40,8	95,0 ± 2,6 $p_1 < 0,01$	123,7 ± 10,7
Клеточность селезенки, $\cdot 10^6$	441,7 ± 54,6	185,6 ± 20,1 $p_1 < 0,01$	246,0 ± 25,8 $p_2 = 0,05$
Клеточность/масса тимуса	1,33 ± 0,08	0,55 ± 0,04	0,86 ± 0,06
Клеточность/масса селезенки	0,45 ± 0,02	0,34 ± 0,04	0,44 ± 0,04 $p_2 = 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 – достоверность различий по сравнению с интактными животными; p_2 – по сравнению с животными 2-й группы.

ли статистически с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона–Манна–Уитни [5].

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности лимфоидных органов и периферической крови к действию экзогенных глюкокортикоидов (табл. 1). Это проявлялось снижением на 53% массы вилочковой железы ($p < 0,01$) и одновременным снижением на 46% ($p < 0,05$) тимического индекса. Помимо этого, отмечалось уменьшение на 70% количества кариоцитов в тимусе ($p < 0,01$). Для селезенки характерно снижение массы органа на 41% ($p < 0,05$) и селезеночного индекса на 34% ($p < 0,02$). При этом количество кариоцитов селезенки снижено на 58% ($p < 0,01$).

Анализ спленограммы показал, что исследуемый препарат существенно влиял на клеточный состав селезенки (табл. 2). Это проявлялось в способности кеналога в 12 раз увеличивать процентное содержание нейтрофильных гранулоцитов и в 4 раза увеличивать содержание моноцитов в органе. Примечательно то, что абсолютные значения этих показателей не отличаются достоверно от контроля. Это прежде всего связано со снижением на 66% абсолютного содержания лимфоидных клеток в органе. Заслуживает внимания способность глюкокортикоидов регулировать уровень маргинального пула нейтрофилов. Известно, что кеналог может также увеличивать количество нейтрофилов в альвеолах легких [7]. Помимо этого, кеналог увеличивал относительное содержание циркулирующих нейтрофилов с 11,25 ± 0,72 до 63,81 ± 9,37% ($p < 0,05$). Одновременно отмечалось достоверное снижение содержания лимфоцитов периферической крови. Характеризуя в целом влияние кеналога на систему крови, следует отметить, что экзогенные глюкокортикоиды могут полностью воспроизвести эффекты острого стресса.

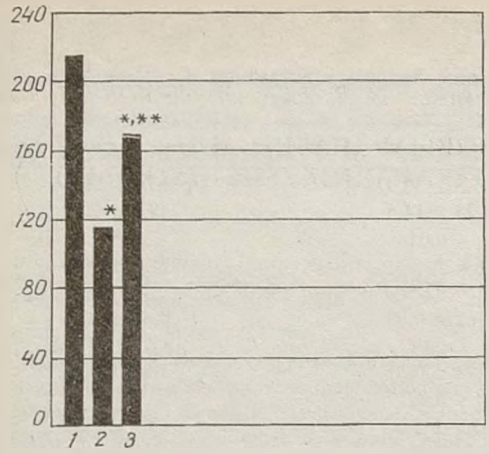
Повторные стрессорные воздействия снижали чувствительность организма к экзогенным глюкокортикоидам (см. табл. 1, 2). Это проявлялось повышением количества кариоцитов в селезенке на 32 % по сравнению с животными, получавшими кеналог без предварительного стрессирования ($p = 0,05$). Отмечалось также достоверное увеличение соотношения количества кариоцитов селезенки к массе органа ($p = 0,05$). Анализ спленограммы показал, что у животных 3-й группы абсолютное содержание лимфоцитов увеличено на 54 % по сравнению с животными 2-й группы ($p < 0,05$). У подвергнутых стрессу животных снижено содержание палочкоядерных нейтрофилов с 13,48 ± 2,08 до 8,5 ± 1,27% ($p = 0,05$).

Выполненные исследования показали, что, помимо снижения чувствительности организма к глюкокортикоидам, одновременно адаптация к коротким стрессорным воздействиям сопровождается повышением чувствительности организма к экзогенному инсулину (см. рисунок). У животных, получавших гормон после завершения предварительной адаптации, отмечается сниже-

Таблица 2

Некоторые показатели спленограммы после введения кеналога у интактных и подвергнутых стрессу животных ($M \pm m$; $n = 4$)

Показатель	Группа		
	интактные животные	введение кеналога	троекратная иммобилизация + кеналог
Нейтрофилы:			
$\cdot 10^6$ клеток	7,13 ± 3,59	35,87 ± 12,61	16,78 ± 4,2
% спленоцитов	1,52 ± 0,8	18,71 ± 5,88 $p_1 < 0,05$	6,58 ± 1,42
Моноциты:			
$\cdot 10^6$ клеток	1,4 ± 0,6	2,33 ± 0,86	1,41 ± 0,6
% спленоцитов	0,3 ± 0,14	1,23 ± 0,39 $p_1 = 0,05$	1,03 ± 0,24
Лимфоциты:			
$\cdot 10^6$ клеток	451,5 ± 53,9	146,9 ± 17,1 $p_1 < 0,01$	226,6 ± 22,7 $p_2 < 0,05$
% спленоцитов	97,8 ± 1,7	79,8 ± 6,4 $p_1 < 0,05$	92,3 ± 1,2 $p_2 < 0,05$



Влияние троекратной одночасовой иммобилизации (одной или на фоне блокады адренорецепторов) на латентность развития инсулиновой комы.

1 – интактные животные после внутривенной инъекции инсулина; *2* – животные, подвергнутые троекратной иммобилизации после внутривенной инъекции инсулина; *3* – животные, подвергнутые троекратной иммобилизации и одновременно получавшие обзидан после внутривенной инъекции инсулина. В каждой группе по 8 животных. Одна звездочка – достоверность различий между 1-й и 2-й группой, а также между 1-й и 3-й ($p < 0,05$); две – между 2-й и 3-й группой ($p < 0,05$). По вертикали время латентного периода при развитии инсулиновой комы (в мин.).

ние латентности инсулиновой комы на 47% по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Ранее подобные данные были получены в нашей лаборатории на другой модели хронического стресса [2]. Механизм, лежащий в основе этого явления, требует дальнейшего исследования. Возможной причиной повышения инсулиночувствительности организма при повторных стрессорных воздействиях является снижение плотности адренорецепторов. Между тем имеются данные о реципрокных взаимоотношениях между адренорецепторами и инсулиночувствительностью [12]. В связи с этим заслуживает внимания способность фармакологической блокады адренорецепторов при повторных стрессорных воздействиях повышать инсулинорезистентность (см. рисунок). Это проявлялось увеличением на 48% ($p < 0,005$) латентности развития инсулиновой комы у животных, получавших ежедневно перед стрессированием обзидан, по сравнению с животными без такого воздействия. Известно, что одним из последствий многократного введения обзидана является увеличение плотности адренорецепторов в тканях [1]. Это может привести к повышению содержания ЦАМФ. Между тем известно, что ЦАМФ увеличивает инсулинорезистентность тканей [12].

Полученные данные представляют определенный интерес для клиники. Это связано прежде всего с наметившимся недавно в психиатрии весьма интересным направлением, связанным с использованием обзидана для снятия инсулинорезистентности при терапии эндогенных психозов [6]. Между тем выполненные исследования позволяют предполагать наличие побочного эффекта у обзидана, связанного с активацией синтеза адренорецепторов после многократного введения препарата. Поэтому для снижения инсулинорезистентности при инсулинокоматозной терапии представляется крайне необходимым поиск оптимального режима введения обзидана.

Выводы

1. При повторных стрессорных воздействиях происходит одновременное снижение чувствительности организма к экзогенным глюкокортикоидам и повышение инсулиночувствительности.

2. Фармакологическая блокада адренорецепторов при повторных стрессорных воздействиях повышает инсулинорезистентность.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авакян О. М.* Фармакологическая регуляция функции андренорецепторов. – М., 1988.
2. *Волчегорский И. А., Костин Ю. К., Скобелева Н. А., Лифшиц Р. И.* // Пробл. эндокринол. – 1993. – № 4. – С. 75-79.
3. *Глин Дж. Х.* Кортизонотерапия: Пер. с англ. – М., 1960.
4. *Голиков П. П.* Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. – М., 1988.
5. *Гублер Е. В., Генкин А. А.* Применение непараметрических критериев статистики в медицинских исследованиях. – Л., 1973.
6. *Костин Ю. К., Григоревских В. С., Волчегорский И. А., Лифшиц Р. И.* Пат. 1793918, 1993. Способ инсулинокоматозной терапии.
7. *Маянский Д. Н.* Хроническое воспаление. – М., 1991.
8. *Меерсон Ф. З.*, Пшенникова М. Г. Адаптация к физическим нагрузкам и стрессовым ситуациям. – М., 1987.
9. *Панин Л. Е.* Биохимические механизмы стресса. – Новосибирск, 1983.
10. *Сасу Б. И., Мухин Н. А., Ляшко В. Н., Фрейдлин М. И.* // Клин. мед. – 1984. – № 4. – С. 75-79.
11. *Сергеев П. В., Шимановский Н. Л* Рецепторы. – М., 1987.
12. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. – М., 1989.
13. *Шишкина Л. Н., Маянский Д. Н., Шутко Г. В., Сергеев П. В.* // Бюл. экспер. биол. – 1985. – № 1. – С. 76-78.
14. *Fang Cheng-hui, Sun Yong-hua, Zhu zhao-nung, Cheng Zhiyong* // Chin. med. J. – 1991. – Vol. 104, № 9. – P. 782-788.

Поступила 08.04.94

V. E. Tseilikman, I. A. Volchegorsky, O. L. Kolesnikov, I. A. Vyazovsky, I. A. Ghiyenko, A. A. Kolesnikova, O. A. Afanasyev, R. I. Lifshits – EFFECT OF REPEATED STRESS EXPOSURES ON BODY SENSITIVITY TO GLUCOCORTICOIDS AND INSULIN

S u m m a r y. Effects of repeated stress exposures on the sensitivity to exogenous glucocorticoids and insulin were studied. The reaction to glucocorticoids was assessed by the sensitivity of lymphoid organs and peripheral blood in response to administration of a synthetic long-acting glucocorticoid analog kenalog. Insulin sensitivity was assessed from the latency of development of insulin coma. Repeated stress exposures were found to appreciably limit the changes in the thymus and spleen caused by exogenous glucocorticoids. This permitted a conclusion about the capacity of repeated stress exposures to reduce the sensitivity of an organism to the effects of exogenous glucocorticoids. Moreover, these exposures reduced the latency of insulin coma development, this indicating an increased insulin sensitivity of the body. Combination of repeated stress exposures with drug blocking of adrenoreceptors with obsidan in a dose of 0.05 mg per animal increased the latency of insulin coma development.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-092.9

А. А. Ахрем, М. С. Воробьев, М. А. Кисель, И. С. Цыбовский, З. В. Заборовская, Е. А. Холодова

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНСОДЕРЖАЩИХ ОТРИЦАТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ ЛИПОСОМ

Лаборатория биоорганической химии (зав. – акад. АН Беларуси А. А. Ахрем) Института биоорганической химии АН Беларуси, кафедра эндокринологии (зав. – проф. Е. А. Холодова) Института усовершенствования врачей Минздрава Республики Беларусь, Минск

Лечение сахарного диабета путем подкожного введения инсулина имеет ряд недостатков, так как создает постоянный стрессовый фон у больных, не решает вопроса профилактики диабетических ангиопатий и не обеспечивает достаточных концентраций инсулина в печени. Наиболее физиологичным путем введения инсулина является пероральный способ, так как, всасываясь в кишечнике в кровь, гормон попадает в воротную систему печени. Однако белковая природа гормона делает такой способ введения трудноосуществимым из-за протеолиза инсулина в желудочно-кишечном тракте. В связи с этим были предприняты попытки защитить инсулин от воздействия протеаз желудка [1]. Одним из перспективных подходов к созданию пероральной лекарственной формы может быть включение гормона внутрь липидных везикул (липосом) [1, 2]. В ряде работ [3, 5, 8] было показано, что по способности захватывать инсулин и транспортировать его в кровяное русло наиболее эффективными являются липосомы, состоящие из отрицательно заряженных фосфолипидов.

В настоящей работе изучено влияние перорального введения инсулинсодержащих отрицательно заряженных липосом разного фосфолипидного состава на концентрацию глюкозы и иммунореактивного инсулина в крови крыс с аллоксаниндуцированным диабетом.

Материалы и методы

Для формирования отрицательно заряженных липосом использовали фосфатидилхолин (ФХ) из яичного желтка и фосфатидилинозит (ФИ) из пекарских дрожжей Харьковского предприятия бактерийных препаратов. Дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ) синтезировали по методу, описанному в [6], дипальмитоилфосфатидилэтанол (ДПФЭ) получали из ДПФХ с помощью фосфолипазы D [11].

Инсулинсодержащие липосомы получали следующим образом. Хлороформные растворы смеси 33 мкмоль ДПФХ и 33 мкмоль ДПФЭ или смеси ФХ с ФИ в таком же количественном соотношении упаривали на роторном испарителе до постоянной массы колбы. К пленке липида добавляли 4 мг бычьего инсулина с удельной активностью 27 МЕ/мг в 2 мл 10 мМ трис-HCl буферного раствора pH 8,0, содержащего 1 мМ ЭДТА. Смесь встряхивали при 50°С до образования однородной дисперсии. Полученную дисперсию обрабатывали ультразвуком в атмосфере инертного газа на дезынтеграторе УЗДН-2Т 3 раза по 1 мин с 2-минутными интервалами.

Полноту включения инсулина в липосомы проверяли с помощью гельпроникающей хроматографии. В колонку (18 × × 350 мм), заполненную сефарозой 4В, вносили 0,75 мл липосом и промывали вышеуказанным буферным раствором со скоростью 0,9-1,0 мл/мин. В собранных фракциях объемом 1 мл определяли концентрацию белка и фосфолипидов по методикам, описанным в работах [7, 10].

Сахарный диабет у самцов крыс вызывали однократным введением аллоксана в дозе 150 мг на 1 кг массы тела. Животных использовали в эксперименте через 2 нед после введения токсина по окончании острой фазы развития болезни.

За сутки до эксперимента крысы получали только воду. Инсулинсодержащие смеси вводили животным внутрижелудочно с помощью специального зонда, а контрольным животным – только буферные растворы, на которых были приготовлены инсулинсодержащие смеси. Кровь у животных брали из хвостовой вены, с использованием раствора гепарина.

Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке или плазме крови измеряли с помощью набора реактивов для радиоиммунологического определения инсулина рио-ИНС-^{125}I-М, изготовленного на хозрасчетном опытном производстве Института биоорганической химии АН Беларуси. Концентрацию глюкозы в крови определяли о-толуидиновым методом.

Результаты и их обсуждение

Для формирования инсулинсодержащих липосом в качестве липидного компонента нами выбраны эквимолярные смеси природных ФХ и ФИ и синтетических ДПФХ и ДПФЭ. Липосомы из таких липидов имеют близкий по величине заряд гидрофильной поверхности, но различаются фазовым состоянием гидрофобного слоя. По данным гельпроникающей хроматографии на сефарозе 4В, оба типа липосом захватывают более 70% инсулина при исходном мольном соотношении липид/белок 100 : 1.

Биологическая активность полученных инсулинсодержащих липосом была проверена в серии опытов на крысах-самцах с аллоксановым диабетом. В экспериментальные группы (по 7-8 животных) были отобраны крысы с концентрацией сахара, превышающей 250 мг%. В эти группы не входили животные в острой фазе болезни, так как на фоне комплексного нарушения гомеостаза реакция организма на введение липосом может быть опосредована другими патогенными процессами, протекающими независимо от развития диабета.

Процедура взятия крови подвергает животных стрессу, на 1-й стадии ее могут возникать симптомы, внешне совпадающие с проявлением диабетического синдрома и искажающие конечную картину наблюдений. В связи с этим в экспериментах на здоровых животных и на животных с аллоксановым диабетом было изучено влияние процедуры взятия крови на содержание глюкозы и инсулина в крови. Как следует из полученных данных (рис. 1), при стрессовом состоянии в крови крыс на 15-20% повышается количество иммунореактивного инсулина при одновременном снижении концентрации глюкозы. Следует отметить, что реакция больных и здоровых крыс в количественном отношении была одинаковой.

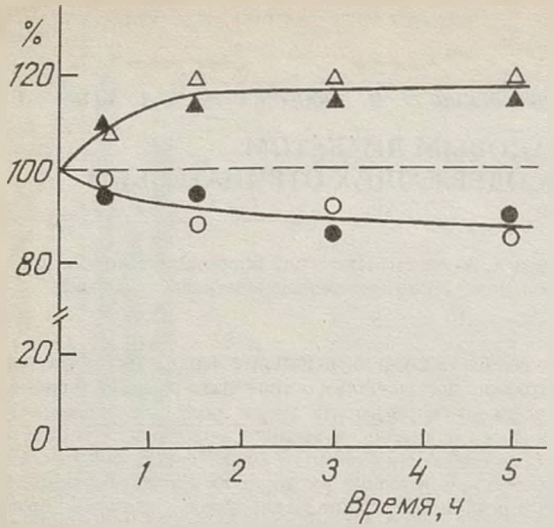


Рис. 1. Количественные изменения уровня иммунореактивного инсулина и глюкозы в крови крыс с аллоксановым диабетом и здоровых крыс, вызванные процедурой взятия крови из хвостовой вены.

Треугольники – инсулин у здоровых крыс (светлые) и у крыс с аллоксановым диабетом (темные); кружки – глюкоза у здоровых крыс (светлые) и у крыс с аллоксановым диабетом (темные). Здесь и на рис.2 значения в точках на графике являются средним арифметическим показателей крови животных для каждой экспериментальной группы. В каждой группе по 7-8 животных.

На рис. 2,*а* представлены данные иммунохимического определения концентрации инсулина в крови животных с аллоксановым диабетом после перорального введения инсулинсодержащих липосом из эквимолярных смесей ДПФХ/ДПФЭ и ФХ/ФИ. Введение как одних, так и других липосомальных препаратов уже через 30 мин увеличивает концентрацию иммунореактивного инсулина по сравнению с контролем. Разница в концентрации инсулина в крови животных из опытной и контрольной групп существенно выше прироста, вызванного стрессом, и достигает более 100 % через 1,5 ч после введения липосом. Введение пустых липосом или их механической смеси с раствором инсулина не приводит к каким-либо изменениям уровня инсулина или глюкозы в крови крыс с аллоксановым диабетом.

Увеличение концентрации инсулина, вызванное липосомами из смеси ДПФХ и ДПФЭ, хорошо совпадает с изменением концентрации глюкозы в крови: уровень сахара снижается до 140 мг% от исходных 270 мг% (рис. 2,б). В то же время аналогичная обработка животных липосомами из ФХ и ФИ не только снижала уровень глюкозы, но в большинстве случаев повышала его. Кроме того, наблюдалась индивидуальная реакция животных в отношении фосфатидилинозитсодержащих липосом. Такое действие липосом на основе ФХ и ФИ мы объясняем тем, что липидный бислой, сформированный из природных фосфолипидов, слабо защищает гормон от протеолиза в желудочно-кишечном тракте. Образующиеся в процессе протеолиза иммунореактивные, но не обладающие гормональными свойствами фрагменты инсулина вместе с липидами всасываются в кровь и вносят вклад в концентрацию инсулина, определяемую в сыворотке с помощью иммунохимического анализа. Часть неактивных фрагментов гормона, по-видимому, сохраняет способность связываться с рецепторами. Так как количество иммунореактивных фрагментов инсулина в крови в первые 3 ч после введения липосом из ФХ и ФИ непрерывно растет и достигает трехкратного уровня относительно эндогенного гормона, происходит конкурентное замещение последнего на рецепторах. Как следствие такого замещения мы наблюдаем рост концентрации глюкозы, уровень которого зависит от количества проникших в кровяное русло неактивных фрагментов гормона и степени их сродства к рецепторам инсулина. Основываясь на предложенной гипотезе и экспериментальных данных, можно заключить, что липидная оболочка из ДПФХ и ДПФЭ более надежно защищает инсулин от разрушения в желудочно-кишечном тракте и способствует проникновению гормона в кровоток в неизменном виде. Это заключение хорошо согласуется с данными работ [4, 9], в которых показано, что дипальмитоилфосфатидилхолиновые липосомы по сравнению с липосомами из природных фосфолипидов более устойчивы к действию детергентов и фосфолипаз пищеварительной системы.

Выводы

1. Пероральное введение крысам инсулинсодержащих отрицательно заряженных липосом из природных или полусинтетических фосфолипи-

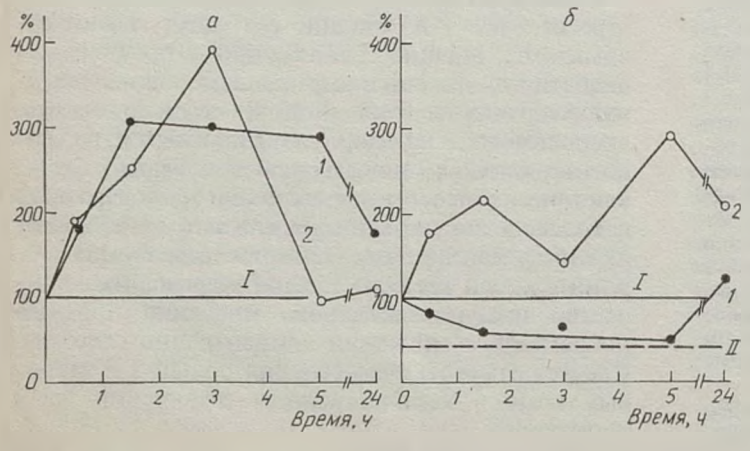


Рис. 2. Изменение концентрации иммунореактивного инсулина (*а*) и глюкозы (*б*) во времени после перорального введения инсулинсодержащих липосом:

1 – ДПФХ/ДПФЭ липосомы; *2* – ФХ/ФИ липосомы; *I* уровень иммунореактивного инсулина (*а*) и глюкозы (*б*, 270 мг%) у крыс с аллоксановым диабетом, II –уровень глюкозы (*б*, 115мг%) у здоровых крыс.

дов приводит к увеличению содержания в крови иммунохимически определяемого инсулина.

2. Пероральное введение инсулинсодержащих липосом, состоящих из эквимолярной смеси дипальмитоилфосфатидилхолина и дипальмитоилфосфатидилэтанола, в отличие от липосом из природных фосфатидилхолина и фосфатидилинозита вызывает снижение концентрации глюкозы в крови крыс с аллоксаниндуцированным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гребенщиков Ю. Б., Мошковский Ю. Ш.* // Итоги науки и техники. Сер. Биоорганическая химия. – М., 1986. – Т. 7. – С. 255-291.
2. Липосомы в биологических системах / Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. – М., 1983.
3. *Axt J., Sarrach D., Zipper J.* // Pharmazie. – 1983. – Bd 38. – S. 246-248.
4. *Dapergolas G., Gregoriadis G.* // Lancet. – 1976. – Vol. 2. – P. 824-827.
5. *Dapergolas G., Neerunjun E. D., Gregoriadis G.* // FEBS Lett. – 1976. – Vol. 63. – P. 235-239.
6. *Gupta C. M., Radhakrishnan R., Khorana H. G.* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. – 1977. – Vol. 74. – P. 4315-4319.
7. *Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.* // J. biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265-275.
8. *Patel H. M., Ryman B. E.* // FEBS Lett. – 1976. – Vol. 62. – P. 60-63.
9. *Richards M. H., Gardner C. E.* // Biochim. biophys. Acta. – 1978. – Vol. 543. – P. 508-522.
10. *Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin I. M.* // J. Chromatogr. – 1975. – Vol. 114. – P. 129-141.
11. *Yang S. F., Freer S., Benson A. A.* // J. biol. Chem. – 1967. – Vol. 242. – P. 477-484.

Поступила 20.06.94

A. A. Akhrem, M. S. Vorobyov, M. A. Kisel, I. S. Tsybovsky, Z. V. Zaborovskaya, Ye. A. Kholodova – HYPERINSULINEMIA IN RATS WITH ALLOXAN DIABETES AFTER ORAL ADMINISTRATION OF INSULIN-CONTAINING NEGATIVELY CHARGED LIPOSOMES

S u m m a r y. The effect of oral administration of insulin-containing negatively charged liposomes on the immunoreactive insulin level and glucose concentration in the blood of rats with alloxan diabetes was studied. Liposomes were formed from equimolar mixtures of either natural phosphatidylcholine and phosphatidylinositol or semisynthetic dipalmitoyl phosphatidylcholine and dipalmitoyl phosphatidylethanol. More than 70% of insulin was encapsulated in liposomes at initial molar lipid to insulin ratio 100:1. Oral administration of both liposomal species results in hyperinsulinemia. Hyperinsulinemia induced by liposomes from semisynthetic phospholipids is attended by a decrease of blood glucose concentration. No correlation between insulin level and glucose concentration in the rat blood after oral intake of phosphatidylinositol-containing liposomes is observed.

◆ ОБЗОРЫ

© Н. А. ШВЫРКОВА, 1995

УДК 616.379-008.64-092.9-07:616.83

Н. А. Швыркова

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Лаборатория нейроэндокринной регуляции (руководитель – доктор мед. наук Н. А. Швыркова) НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина (дир. – акад. РАМН К. В. Судаков) РАМН Москва

После публикации данных об обнаружении инсулина в ткани мозга [36] резко возрос интерес к изучению роли инсулина в центральной нервной системе (ЦНС) [2,4] и изменений в ЦНС при сахарном диабете.

У больных сахарным диабетом установлена высокая частота психических нарушений [55]. Описаны осложнения со стороны нервной системы у детей, матери которых во время беременности были больны сахарным диабетом [3].

Выявлена роль инсулина в развитии и дифференцировке нейронов [35, 74], потенцировании синаптической активности [25], обмене катехоламинов [73], транскрипции генов в нервных клетках [20], что позволяет лучше понять механизм развития диабетической энцефалопатии.

В настоящем обзоре дан анализ результатов экспериментальных исследований ЦНС при диабете.

Функции ЦНС изучаются на самых разных уровнях, объектах и моделях: психологическое тестирование и изучение когнитивных процессов у людей, изучение индивидуального и зоосоциального поведения животных, обучения новым навыкам, морфологическое изучение мозга, исследование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и его проницаемости, генетические и молекулярно-биологические исследования мозговой ткани, изучение содержания и обмена биологически активных веществ в мозге и рецепторов к ним, электрофизиологические исследования методами электроэнцефалографии, вызванных потенциалов и регистрации нейрональной активности. В обзоре рассмотрены результаты только аналитических методов изучения ЦНС.

Содержание инсулина и рецепторов к нему в мозговой ткани

Так как основным патогенетическим фактором в развитии сахарного диабета является прямая или опосредованная недостаточность инсулина в организме, естественным является вопрос о содержании инсулина и рецепторов к нему в мозговой ткани при данной патологии. Однако в настоящее время данных по этому вопросу малочисленны и противоречивы. По данным I. Oomura и H. Kita [66], содержание мозгового инсулина у крыс со стрептозотоциновым диабетом из-за большой вариабельности и малого числа определений не отличается от такового у интактных животных. По данным других авторов, содержание инсулина в мозге при сахарном диабете не изменено [24, 37], снижено [54] или повышено [43].

Связывание инсулина мозговой тканью у генетически тучных Zucker-крыс (fa/fa) снижено в гипоталамусе и не изменено в коре больших полушарий уже в шестинедельном возрасте [60], снижено в обонятельной луковице у гетерозиготных (Fa/fa) и тучных (fa/fa) взрослых Zucker-крыс, а также в обонятельной луковице, коре больших полушарий и гипоталамусе у тучных Wistar Kyoto (fa/fa) крыс [29].

Связывание инсулина изолированными микрососудами мозга значительно снижено у крыс, получавших стрептозоцин (СТЗ), в сравнении с контрольными животными [31]. Данные о связывании инсулина нейрональными и глиальными клетками у животных с диабетом мы не обнаружили. Однако имеется указание на ухудшение киназной активности инсулинового рецептора у крыс со стрептозотоциновым диабетом [77]. По-видимому, если не за счет продукции или содержания поступающего через ГЭБ инсулина в мозговой ткани, то за счет сниженного связывания его рецепторами при сахарном диабете в ЦНС имеется инсулиновая недостаточность.

Гематоэнцефалический барьер

В настоящее время уже нет сомнений в том, что инсулин проникает в мозг через ГЭБ [8, 26], более того, предлагается использовать инсулин как транспортер специфических лекарств ЦНС при заболевании СПИДом [7]. Нарушению функции ГЭБ отводится важная роль в патогенезе таких ос-

ложнений сахарного диабета, как отек мозга при диабетическом кетоацидозе [67].

Микроскопическое изучение структуры ГЭБ крыс со стрептозотоциновым диабетом выявило изменения терминальных отделов мозговых артериол, которые можно расценить как функциональные повреждения эндотелия сосудистой стенки [68].

Сравнение связывания ^{125}I-инсулина сосудами мозга у контрольных животных, крыс со стрептозотоциновым диабетом без лечения и получавших инсулин, выявило значительные различия. Наибольшее связывание наблюдали у животных контрольной группы (21,1 ± 1,8% на 1 мг капиллярного белка), наименьшее – при нелеченом диабете (14,8 ± 1,9% на 1 мг капиллярного белка; $p < 0,01$). Ежедневное введение 2 ЕД протамин-цинк-инсулина больным крысам повышало связывание ^{125}I-инсулина до 17,2 ± 2,1% на 1 мг капиллярного белка. С помощью анализа Скетчарда установлено снижение количества как высоко-, так и низкоаффинных мест связывания инсулина при сахарном диабете. Чтобы решить вопрос, зависит ли это снижение от дефекта самих эндотелиальных клеток, авторы исследовали в культуре эндотелиальных клеток мозга их способность к up- и down-регуляции инсулиновых рецепторов. Двенадцатичасовая инкубация клеток со 100 нг/мл инсулина приводила к снижению количества инсулиновых рецепторов, а при удалении инсулина из среды уровень рецепторов возвращался к контрольному, т.е в условиях in vitro эндотелиальные клетки мозговых капилляров обладают способностью к регуляции инсулиновых рецепторов. Поскольку при диабете количество инсулиновых рецепторов снижено, можно предположить, что это связано не с дефектом самих клеток, а с процессами их регуляции [31].

Общее количество транспортеров глюкозы в системе ГЭБ крыс со стрептозотоциновым диабетом резко снижено (35 пмоль на 1 мг белка, в норме 115 пмоль на 1 мг белка; $p < 0,05$), причем в плазматических мембранах снижение составляет 50%, в микросомах высокой плотности – 38%, в микросомах низкой плотности – 45%. Инкубация микрососудов контрольных животных с 7 мкмоль инсулина в течение 30 мин при 37°С повышает количество транспортеров глюкозы на 27% в микросомах высокой плотности. Этот эффект у животных с сахарным диабетов снижен до 15% ($p < 0,05$). Следовательно, при сахарном диабете снижено не только количество транспортеров глюкозы через ГЭБ, но и способность их синтеза микросомами при участии инсулина [59].

Структура мозговой ткани

Немногочисленные исследования структуры различных областей мозга при сахарном диабете вне зависимости от его модели (крысы со стрептозотоциновым диабетом, линейные мыши) выявили существенные изменения нервных клеток в корковых областях [6, 39], дугообразном ядре и безымянном веществе [10], супраоптическом и паравентрикулярном ядрах [51], преоптической супрахиазматической области [9], спинном мозге [42]. Показано, что при сахарном диабете уменьшаются масса мозга [39] и объем коры, снижается количество нейронов, уменьшается длина капилляров, увеличивается диффузионное расстояние [9, 39]. Наблюдали редукцию цитоплазмы и ядра нервных клеток [9, 10, 42], изменение структуры сомы, дендритов и аксонов [51].

С помощью электронной микроскопии гипоталамуса выявлены признаки функциональных изменений нервных клеток: соотношение экзоцитоза и нейросекреторных гранул внутри аксонов, свидетельствует о гиперфункции нейронов [10].

Изучение действия сыворотки больных сахарным диабетом на способность к полимеризации микротубулярных белков мозга свиньи с образованием микротубул в условиях in vitro выявило значительное снижение этого влияния по сравнению с таковым сыворотки здоровых людей вне зависимости от того, была ли сыворотка получена от пациентов, больных диабетом, осложненным нейропатией или без нее. По-видимому, при диабете в сыворотке крови находится фактор, нарушающий формирование микротубул из соответствующих белков мозга, по крайней мере в условиях in vitro [19].

Электрофизиологические исследования ЦНС

Изучение суммарной электрической активности мозга при сахарном диабете благодаря устоявшейся и доступной методике проводят на людях. Чаще всего исследуют ЭЭГ при гипогликемических состояниях и выявляют корреляцию с уровнем глюкозы в крови. Снижение содержания глюкозы в крови больных сахарным диабетом менее 2,7 ммоль/л (1,7-2,3 ммоль/л) после введения инсулина сопровождается снижением α-активности и возрастанием θ-активности в коре больших полушарий. При дальнейшем снижении содержания глюкозы изменения электрической активности выявляются в стволовых структурах мозга. Восстановление нормальной картины ЭЭГ наблюдается при повышении содержания глюкозы крови до 2 ммоль/л (1,8-2,1 ммоль/л). Не обнаружено корреляции между изменениями показателей ЭЭГ и возрастом больных, длительностью заболевания, дозой вводимого инсулина, концентрацией гликолизированного гемоглобина, скоростью снижения содержания глюкозы, ее начальным уровнем и появлением симптомов гипогликемии [70].

Метод вызванных потенциалов (ВП) в настоящее время также используют в клинической практике для выявления диабетической энцефалопатии. Чаще исследуют стволовые слуховые ВП. У больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с периферической нейропатией наблюдаются билатеральное удлинение латентных периодов всех волн ВП и увеличение интервала между VI и VIII волной. У больных диабетом, не осложненным нейропатией, значения ВП почти не отличаются от таковых у здоровых людей [34]. По данным N. Buller и соавт. [17], изменения стволовых слуховых ВП (возрастание латентных периодов для волн I, III и V) наблюдаются у 62% больных, получающих инсулин, и у 33% пациентов, лечение которых может быть ограничено диетой или пероральными препаратами. Авторы не обнаружили изменений ВП у людей с латентным диабетом, а также корреляции между отклонениями в характеристике ВП и длительностью заболевания, уровнем глюкозы крови или степенью контроля заболевания.

Изменения зрительных ВП у больных сахарным диабетом наблюдаются с меньшей частотой случаев, чем изменения стволовых слуховых ВП (15 и 32% соответственно у одной и той же группы больных ИЗСД) [41]. Также не найдено корреляции между изменениями зрительных ВП и длительностью заболевания, его контролем или индивидуальными осложнениями диабета (регино- и нефропатия, периферическая или вегетативная нейропатия).

В исследовании G. Pozzessere и соавт. [69] сопоставление метаболического статуса (показатели гликемии и гликозилированного гемоглобина) с картиной зрительных слуховых и соматосенсорных ВП у больных с неосложненными ИЗСД и ИНСД (инсулиннезависимый сахарный диабет) длительностью менее 4 лет, и у здоровых людей (контрольная группа) выявило корреляцию между уровнем гликемии и гликозилированного гемоглобина и значительными изменениями латенции всех видов ВП у больных обеих групп. Исследователи считают, что нейрофизиологические отклонения могут быть выявлены у больных ИНСД и ИЗСД в раннем периоде заболевания до появления клинических симптомов поражения ЦНС, и эти отклонения коррелируют с метаболическим статусом пациентов. Таким образом, прогностическое значение метода ВП для больных сахарным диабетом находится в стадии разработки.

Экспериментальное исследование стволовых слуховых ВП у крыс с аллоксановым диабетом выявило достоверное увеличение латентных периодов I, III, V волн, удлинение межволновых интервалов III-V и I-V по сравнению с такими же показателями у тех же крыс до введения аллоксана и развития диабета. Изменения ВП чаще наблюдали в группе крыс с тяжелым течением диабета (82%), чем у животных с диабетом средней тяжести (42%) [16].

Регистрация ВП в спинном мозге крыс со стрептозотоциновым диабетом выявила значительное снижение скорости проведения по сравнению с интактными животными. Кинетика и величина отклонения ВП от нормы были сходны при двухнедельном диабете в спинном мозге, подкожном и малоберцовом нервах. По мнению авторов, дисфункция ЦНС может развиваться одновременно с периферической сенсорной нейропатией при сахарном диабете [18].

Третьим методом изучения ЦНС в электрофизиологии является регистрация импульсной активности нервных клеток. В настоящее время практически полностью отсутствуют исследования активности нейронов ЦНС животных с сахарным диабетом.

Нейромедиаторы (содержание, обмен, рецепторы)

Ацетилхолин (АХ). Активность холинергических медиаторов в мозге претерпевает значительные изменения при сахарном диабете. После введения СТЗ крысам уже на 7-е и 14-е сутки повышается содержание АХ в полосатом теле и гипоталамусе [75]. При длительном (9 нед) течении диабета нарушается транспорт АХ через ГЭБ. Индекс поступления АХ в мозг у крыс со стрептозотоциновым диабетом существенно ниже, чем у контрольных животных (13,9 ± 1,1 и 22,6 ± 0,7% соответственно; $p < 0,05$). Уменьшается и максимальная скорость транспорта АХ. Введение инсулина в течение 5 дней в дозе 8

Содержание медиаторов в различных структурах мозга при сахарном диабете

Структура мозга	Медиатор				
	АХ	адреналин	норадреналин	дофамин	серотонин
Cerebrum			↑ [57, 49]	↑ [49], N [57]	N [57], ↑ [49], ↓ [76]
Globus pallidus			↑ [49]	↑ [49]	
Neocortex			↓ [6, 45], ↑ [32]		↓ [6, 45]
Hypocampus					↓ [22]
Thalamus			↑ [11]		
Corpus striatum	↑ [75]	↑ [21]		↓ [14, 15]	N [21], ↓ [14, 15]
Septum			↑ [32]		
N.accumbens			↓ [49]		
Massa intermedia			↑ [11]		
Hypothalamus	↑ [75]	↓ [21]	↑ [11, 32, 48, 49]	N [11], ↑ [49]	↑ [49, 22], ↓ [21]
N.supraopticus			↑ [12]		
N.periventricularis			↑ [12]		↓ [12]
N.suprachiasmaticus		↑ [65]	N [12]		
N.ventromedialis			N [12]	↓ [65]	
N.arcuatus		↓ [65]			
N.caudatus			↓ [45]		↓ [45]
Putamen				↑ [49]	
Claustrum			↓ [49]		
N.amygdala			↑ [32]		
Mesencephalon			↑ [11]		
Pons			↑ [11]	↓ [22]	↓ [22]
Medulla oblongata			↑ [11, 32]		
Truncus cerebri			↓ [6]		↓ [21]

Примечание. Стрелками обозначены изменения содержания биогенных аминов у животных, больных сахарным диабетом, в различных структурах мозга по сравнению с аналогичными данными у контрольных интактных животных. N — не отличается, ↓ — уменьшено, ↑ — увеличено; в скобках — ссылка на литературный источник.

ЕД на 1 кг массы тела улучшает проникновение АХ через ГЭБ [61]. Во всех областях мозга, кроме коры и среднего мозга, возрастает активность холинацетилтрансферазы ($p < 0,05$); в обонятельной луковице, продолговатом мозге и мозжечке повышена активность ацетилхолинэстеразы по сравнению с таковой у контрольных животных [79].

Биогенные амины. Многочисленные исследования содержания биогенных аминов в различных областях мозга у животных с сахарным диабетом выявили разнообразные изменения концентрации всех медиаторов как в сторону увеличения, так и снижения, что говорит о региональной специфичности этих отклонений (см. таблицу). Некоторые расхождения в результатах отдельных работ объясняются, по-видимому, разными сроками диабета при проведении аналогичных определений, поскольку изменения содержания медиаторов могут иметь фазную кривую, зависящую от развития заболевания. С помощью прижизненной вольтметрии исследовали синаптическое выделение дофамина и серотонина в полосатом теле крыс со стрептозотоциновым диабетом в ответ на введение L-триптофана в разные сроки после введения СТЗ (3 дня и 3-7 нед). L-триптофан снижает выделение дофамина в полосатом теле у контрольных животных. Это снижение еще больше выражено у крыс со стрептозотоциновым диабетом и зависит от продолжительности заболевания. Уровень серотонина в полосатом теле крыс после L-триптофановой нагрузки возрастает в контрольной группе, при остром диабете и значительно снижается у животных, продолжительно болеющих диабетом. Данные свидетельствуют, что прогрессирующий диабет приводит к нарушению способности выделять первичные нейротрансмиттерные биогенные амины [15].

На ранних стадиях диабета (2 нед) некоторые нарушения обмена катехоламинов в гипоталамусе можно было выявить только после скармливания крысам 2 г пищи [33]. Наиболее ранние изменения концентрации норадреналина обнаружены в мозжечке на 6-й день после введения СТЗ [80], в гипоталамусе — на 7-й день [51]. На 10- и 30-й дни повышение уровня норадреналина отмечено в таламусе, гипоталамусе, продолговатом и среднем мозге и только на 90-й день — в мосте [11].

Первоначальные представления о том, что содержание катехоламинов изменено в связи с нарушением поступления в мозг через ГЭБ исходных аминокислот были трансформированы при получении данных о региональных изменениях концентрации медиаторов и нарушениях всех стадий обмена. По мере развития аллоксанового или стрептозотоцинового диабета крыс градуально снижается содержание 5-гидроксииндолуксусной и гомованилиловой кислот в мозге [50], снижается обмен адреналина в дугообразном ядре и дофамина — в вентромедиальном ядре [64] гипоталамуса. Эти изменения устранялись при лечении животных инсулином. Таким образом, диабет или острая инсулиновая недостаточность приводят к быстрому нарушению обмена адреналина и дофамина в ядрах гипоталамуса, что вызывает вторичные нейроэндокринные изменения, типичные для сахарного диабета [64].

В полосатом теле крыс, получавших внутрикардиальную инъекцию СТЗ (65 мг на 1 кг массы тела), на 7-й и 14-й дни отмечали значительную редукцию концентрации п-гирозина, 3,4-дигидроксифенилуксусной и гомованилиловой кислот и возрастание м-гирамина. Введение 0,5-4 ЕД/кг инсулина внутрибрюшинно возвращало содержание п-тирозина, дофамина, 3,4-дигидроксифенилуксусной и гомованилиловой кислот к нормальному уровню [46]. При стрептозотоциновом диабете значительное снижение гидроксилирования тирозина наблюдали в префронтальном и хвостатом ядрах среднего мозга, скорлупе и грушевидной области коры [13]. Развитие диабета приводило к значительному снижению активности гирозингидроксилазы в таламусе, гипоталамусе, продолговатом и среднем мозге параллельно с возрастанием концентрации норадреналина. Одновременно отмечали редукцию концентрации метаболитов дофамина и серотонина — дигидроксифенилуксусной и 5-гидроксииндолуксусной кислот [12].

Сравнение активности фермента, превращающего норадреналин в адреналин (фенилэтаноламин N-метилтрансферазы), в стволе мозга и гипоталамусе у контрольных крыс, у крыс с диабетом и леченных инсулином показало, что его активность в 2 раза выше в стволе мозга у крыс с диабетом, чем у контрольных ($p < 0,0001$). Введение инсулина частично компенсировало уровень фермента при диабете по сравнению с нелеченными животными ($p < 0,01$) и контрольными ($p < 0,05$). Активность фермента в стволе мозга у всех групп животных коррелировала с уровнем глюкозы в плазме ($r = 0,51$, $p < 0,001$). Диабет не вызывал явного изменения активности фермента в гипоталамусе [30].

Сниженное содержание триптофана, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в полосатом теле крыс с диабетом нормализовалось при введении инсулина, тогда как введение только триптофана повышало содержание серотонина, но не влияло на его метаболизм. Следовательно, инсулин не просто способствует увеличению поступления триптофана в мозг, но имеет и какое-то потенцирующее действие на обмен серотонина [47].

Уровень норадреналина в отдельных областях мозга (фронтальная кора, перегородка, миндалина, гипоталамус и продолговатый мозг) определяли с помощью жидкостной хроматографии и сопоставляли с состоянием мембранных популяций α_1,α_2- и β-адренергических рецепторов у 4-16 недельных мышей C57BL/KS I (db/db) и соответствующего по возрасту контроля (+/?). Все db/db мыши имели гипергликемию и ожирение по сравнению с контрольными животными. Концентрация норадреналина во всех областях была хронически повышена по сравнению с контролем. Популяции α_1,α_2-адренорецепторов были увеличены в региональных пробах мозга у животных с диабетом. Популяции β-адренорецепторов были угнетены у животных с диабетом. Ассоциированные с диабетом изменения концентрации норадреналина и соответствующих типов адренергических рецепторов в этих областях мозга коррелировали с уровнем глюкозы крови и массой тела у мышей с диабетом. Полученные данные свидетельствуют о том, что значительная модификация адренергической активности в исследованных регионах мозга коррелирует с экспрессией диабетической мутации у этих животных. Наблюдавшиеся изменения уровня норадреналина в структурах мозга могут быть причинно связаны с нарушением функции и метаболизма некоторых структур мозга у мышей db/db [32]. Количество α-адренорецепторов значительно увеличивалось в гипоталамусе, продолговатом и среднем мозге у крыс через 30 дней после введения СТЗ [11].

На 15-й день после введения мышам СТЗ или плацебо имипрамин (4 мг/кг) противодействовал апоморфиновой гипотермии и кленбутероловой гипоактивности в обеих группах животных. На 30-й и 45-й дни способность имипрамина, кломипрамина и дезипрамина устранять апоморфиновую гипотермию исчезала в то же время, что и способность кленбутерола вызывать гипоактивность у животных со стрептозотоциновым диабетом. Эти нарушенные ответы в обоих тестах восстанавливались после короткого периода инсулиновой терапии. Использованные тесты могут отражать функциональное состояние центральных β-адренергических рецепторов, поэтому полученные данные позволяют предполагать, что при диабете происходит десенситизация β-адренорецепторов в ЦНС, подобная той, которая имеет место в периферической нервной системе [58].

Изучение связывания дофаминергических агонистов мембранами клеток гипоталамуса у генетически тучных мышей с диабетом (db/db) по сравнению со здоровыми мышами того же помета выявило, что количество мест связывания для db/db-мышей составило 400-500 фмоль на 1 мг белка по сравнению с 170-200 фмоль на 1 мг белка у контрольных животных. Параметры связывания дофаминергических агонистов мембранами клеток гипоталамуса животных, ожирение которых было вызвано введением тиоглюкозы золота, не отличалась от таковых у интактной группы мышей. Следовательно, изменение количества мест связывания дофаминергических рецепторов в гипоталамусе, по-видимому, обусловлено генетическими повреждениями у тучных мышей с диабетом [27]. Ранее было показано возрастание количества мест связывания дофамина в стриатуме крыс с диабетом [46].

Аминокислоты. Изучение метаболизма гистамина в мозге крыс со стрептозотоциновым диабетом выявило, что уровень теле-метилгистамина, основного метаболита мозгового гистамина, значительно возрастает через 3-4 нед после введения СТЗ. Однако обмен гистамина, определяемый по аккумуляции теле-метилгистамина после введения паргилина, не отличается от контрольного, если мыши имели свободный доступ к еде. Если мыши голодали в течение 15 ч на 4-й неделе после инъекции СТЗ, мозговой уровень L-гистидина значительно снижался, в то время как обмен гистамина значительно возрастал. У контрольных мышей голод не вызывал подобных изменений. Активность гистидиндекарбоксилазы или гистамин-N-метилтрансферазы не изменялась после голодания ни у контрольных мышей, ни у животных с диабетом. Эти результаты показали, что гистаминергическая активность в мозге мышей с диабетом остается в пределах нормы до тех пор, пока мыши имеют свободный доступ к пище. У голодающих мышей с диабетом наблюдается выраженное усиление гистаминергической активности, сопровождаемое снижением уровня мозгового L-гистидина [63].

Мало что известно относительно функциональной роли ГАМК-ергических нейронов в ЦНС. Однако есть факты, позволяющие предполагать существенное значение ГАМК-ергической системы мозга в действии антидепрессантов.

Поскольку крысы со стрептозотоциновым диабетом резистентны к действию различных антидепрессантов, P. Martin и соавт. [56] исследовали плотность ГАМК-ергических мест связывания в коре крыс на 15-й и 30-й дни после развития стрептозотоцинового диабета. Авторы наблюдали специфическое снижение плотности ГАМК-В-рецепторов по мере развития диабета и отсутствие таковых изменений в плотности ГАМК-А-рецепторов. Авторы предполагают, что центральная ГАМК-ергическая дисфункция у крыс с диабетом должна учитываться при объяснении их резистентности к антидепрессантам.

Эндогенные опиоиды. Концентрация β-эндорфинной иммунореактивности изучалась в гипоталамусе, гипофизе и плазме крови у крыс обоего пола через месяц после введения СТЗ. В качестве контроля использовали интактных крыс и крыс с ограничением доступа к пище, имеющих массу тела, как у животных с диабетом. Значительное снижение β-эндорфиноподобной иммунореактивности выявлено в гипоталамусе и промежуточной доле гипофиза крыс обоего пола со стрептозотоциновым диабетом. В аденогипофизе подобных изменений не обнаружено. Заместительная инсулиновая терапия восстанавливала запасы β-эндорфина в обеих структурах. У контрольных животных с ограниченным пищевым рационом не наблюдали столь значимого снижения концентрации β-эндорфина в этих структурах, хотя некоторое уменьшение его в промежуточной доле гипофиза отмечали у самок-крыс при резком похудании. Концентрация β-эндорфина и β-липотропина в плазме крови не изменялась у крыс с диабетом. Эти данные позволяют предполагать, что недостаток инсулина может влиять на синтез β-эндорфина в гипоталамусе и промежуточной доле гипофиза [52].

При аллоксановом диабете у крыс через месяц после введения аллоксана также наблюдали достоверное снижение концентрации β-эндорфина в промежуточной доле гипофиза и гипоталамусе и снижение количества мет-энкефалина в гипофизе как в передней, так и в промежуточной доле. Гель-фильтрационная хроматография показала, что пики, совпадающие с предшественником мет-энкефалина, мет-энкефалином и β-эндорфином, были ниже в ткани гипофиза крыс с диабетом, тогда как пики предшественника β-эндорфина и β-липотропина – не изменялись. Эти нарушения устранялись при лечении инсулином. Полученные результаты нельзя объяснить снижением концентрации общего белка, поэтому следует предположить прямую роль инсулина в регуляции содержания опиоидных пептидов гипоталамуса и гипофиза [40].

У животных с диабетом обнаружено повышение уровня мет-энкефалина и мРНК проэнкефалина А в полосатом теле и значительное снижение в люмбальном отделе спинного мозга [22].

Нейропептиды. Нейропептид Y-36-аминокислотный аминированный пептид с С-терминалью – обнаружен в гипоталамусе. Показано, что нейропептид Y стимулирует прием пищи у разных видов животных. Внутрижелудочковое церебральное введение нейропептида Y повышало прием пищи у мышей. Поведенческий анализ выявил, что нейропептид Y сокращал латентный период приема пищи, повышал длительность приема пищи и сокращал периоды груминга. Нейропептид Y, выделенный у человека, также повышал длительность приема пищи, а свободная кислота нейропептида Y была неактивна. Нейропептид Y оказался более эффективен в стимуляции приема пищи у генетически тучных мышей (ob/ob) по сравнению с тощими мышами того же помета (ob/-) и у генетически диабетических мышей (db/db) по сравнению с недиабетическим гетерозиготным контролем (db/m) и у животных со стрептозотоциновым диабетом по сравнению с их контролем [62]. Содержание нейропептида Y в гипоталамусе может модулироваться периферическим метаболическим статусом.

Для исследования регуляции синтеза нейропептида Y при нарушенном гомеостазе изучали гипоталамическое содержание мРНК его предшественника в гипоталамусе крыс со стрептозотоциновым диабетом, леченных инсулином, нелеченых и контрольных здоровых особей двумя способами: методом нуклеазной защиты и гибридизацией in situ. Взрослые самцы крыс линии Спрэйт-Доули получали однократно СТЗ в дозе 100 мг на 1 кг массы тела внутрибрюшинно или только растворитель (контроль). Через 72 ч "леченые" крысы начинали получать ежедневно инсулин. Всех животных забивали на 17-19-й день после введения препаратов. Метод нуклеазной защиты выявил повышение в 3-4 раза уровня мРНК предшественника нейропептида Y у животных с диабетом по сравнению с контролем. Введение инсулина нормализовало это повышение. Гибридизация in situ показала возрастание

концентрации мРНК предшественника нейропептида Y в дугообразном ядре уровня, соответствующего таковому при определении методом нуклеазной защиты. В других областях мозга экспрессия мРНК предшественника нейропептида Y или не изменялась при развитии диабета, или снижалась. Эти факты подкрепляют гипотезу, что гипоталамическая продукция нейропептида Y модулируется периферическим метаболическим статусом, и могут, по-видимому, объяснить гиперфагию, вызываемую стрептозотоциновым диабетом [81].

Богатая сеть волокон с нейропептид Y-подобной иммунореактивностью обнаружена в паравентрикулярном ядре и вентромедиальной области гипоталамуса юкстапозиционно к III желудочку, а также включая массу интермедиа. Мозговые области, структуры и ядра плотно иннервированы волокнами с нейропептид Y-подобной иммунореактивностью, включая обонятельные луковицы, область перегородки, сосудистый орган конечной пластинки, преоптическую область и перивентрикулярное ядро, гипоталамическое перивентрикулярное ядро, супрахиазматическое ядро, подперегородочный орган, вентромедиальное гипоталамическое ядро, ядро воронки и ядро одиночного пути.

Нейропептид Y-подобная иммунореактивность выявлена в перикарионах гиппокампа, красного ядра терминальной полоски, в окружении круглого ядра, ядра основного оптического корешка. Так как цитохимические исследования показали, что нейропептид Y локализован в мозговых структурах, определяющих пищевое поведение, а сам пептид относится к семейству панкреатических пептидов, было изучено влияние интрацеребровентрикулярного введения нейропептида Y на содержание инсулина, глюкагона и глюкозы в плазме крови. Обнаружено, что нейропептид Y значительно увеличивает плазменную концентрацию инсулина. По-видимому, большое количество нейропептида Y вокруг III желудочка и его стимулирующее действие на периферический инсулин и является причиной его сильного потенцирующего действия на потребление пищи [44].

При экспериментальном диабете отмечены как снижение гипоталамического контроля секреции гонадотропина и активности полового поведения, так и гиперфагия, сочетающаяся с большой потерей массы. Нейропептид Y стимулирует выделение гонадотропина гипофизом, тормозит сексуальное поведение и стимулирует повышенное потребление пищи у крыс. Было проверено предположение, что нарушенная секреция нейропептида Y в гипоталамусе у крыс с диабетом может быть причиной нарушения этих функций. У самцов крыс со стрептозотоциновым диабетом длительностью 6 мес концентрация нейропептида Y в 6 из 7 ядер гипоталамуса, включая те, которые контролируют гипофизарный гонадотропин, сексуальное и пищевое поведение, была повышена по сравнению с контрольными значениями. Изучали также действие инсулинотерапии на концентрацию нейропептида Y в различных ядрах гипоталамуса у крыс со спонтанным диабетом (BB) и вызванным введением СТЗ. Лечение инсулином проводили через 3 мес после развития сахарного диабета, когда содержание нейропептида Y повышалось во всех 7 ядрах, включая супрахиазматическое ядро. Инсулиновая терапия полностью устраняла повышение концентрации нейропептида Y. (Уровень глюкозы крови у леченых крыс 233 ± 22 мг/дл, у нелеченых – 496 ± 6 мг/дл). У крыс со спонтанным диабетом (BB) в 5 из 7 областей гипоталамуса после лечения инсулином концентрация нейропептида Y не отличалась от контроля (глюкоза крови 435 ± 67 мг/дл).

Через 5 мес после развития сахарного диабета определяли in vitro скорость введения нейропептида Y гипоталамическим фрагментом, включающим в себя медиобазальный гипоталамус и преоптическую область. Скорость базальной секреции нейропептида из этого фрагмента не изменилась у крыс со стрептозотоциновым диабетом. Однако секреция нейропептида Y из медиобазального гипоталамуса и преоптической области крыс со стрептозотоциновым диабетом в ответ на 30-минутную стимуляцию KCl (45 мМ) значительно возрастала по сравнению с контрольной. Полученные данные подтверждают предположение, что при сахарном диабете повышена концентрация нейропептида Y во многих локусах гипоталамуса и повышено его выделение при действии KCl, что может объяснить нарушение сексуального и пищедобывательного поведения таких животных [72].

Концентрацию 10 нейрорегуляторных пептидов определяли с помощью радиоиммунологического метода в медиальном и латеральном гипоталамусе крыс со стрептозотоциновым диабетом и контрольных животных в сроки между 1-м днем и 14-й неделей после введения СТЗ. Через 2 нед концентрация нейропептида Y в медиальном и латеральном гипоталамусе у крыс, получавших СТЗ, была значительно выше, чем у контрольных животных увеличиваясь на 30-40% к 4-й неделе в медиальном гипоталамусе и к 6-й и 14-й неделям – в медиальном и латеральном гипоталамусе. При иммуноцитохимическом исследовании на 4-й и 6-й неделях у крыс со стрептозотоциновым диабетом обнаружено появление интенсивного позитивного окрашивания на нейропептид Y в клеточных телах супраоптического ядра и существенное окрашивание, соответствующее содержанию пептида Y в волокнах медиального гипоталамуса.

Концентрация трех других пептидов в медиальном гипоталамусе была значительно выше у получавших СТЗ животных, чем у котрольных, в отдельные временные интервалы: нейротензина – в 1-й день, кальцитонин-ген-родственного пептида – на 2-й неделе, нейрокинина – на 4-й неделе. Концентрация таких пептидов, как бомбезин, галанин, нейромедин B, субстанция П, соматостатин и вазоактивный интестинальный пептид, в гипоталамусе была одинаковой у животных обеих групп во все временные интервалы. Однако иммунное окрашивание галанина в супраоптическом и перивентрикулярных ядрах было поразительно сконцентрировано в небольшом количестве растянутых клеточных тел. Изменение уровня гипоталамических нейропептидов при диабете может быть связано с нарушениями метаболизма, изменениями водного и энергетического баланса, нарушенной функцией гипофиза и другими факторами [82].

Аналогичные исследования нейрорегуляторных пептидов в гипоталамусе крыс линии Вистар со спонтанным сахарным диабетом (BB) выявили повышение на 30-40% содержания нейропептида Y в медиальном гипоталамусе как при умеренной, так и при сильной гипергликемии. Кальцитонин-ген-родственный пептид в большей концентрации обнаружен только в гипоталамусе животных с выраженной гипергликемией [81].

Нейропептиды вазопрессин и окситоцин оказывают выраженное влияние на поведение животных при непосредственном действии на мозг. Вазопрессин улучшает пассивное избегательное поведение, замедляет угасание условного избегания и угасание при решении аппетентных дискриминативных задач, влияет на поведение следования утят за импринтирующими объектами, улучшает в Т-образном лабиринте поведение самцов-крыс, которое подкрепляется копуляцией, предупреждает или прекращает амнезию, вызванную электрошоком, ингаляцией CO_2, пентилентетразолем или пуромицином. Большинство этих эффектов вазопрессина в различных и достаточно сложных задачах может быть объяснено стимуляционными влияниями этого нейропептида на процессы запоминания. В общем окситоцин оказывает влияния, которые прямо противоположны действию вазопрессина, поэтому его часто рассматривают как нейропептид "забывания". Различные структуры лимбической системы, в частности миндалина, зубчатая извилина гиппокампального комплекса, вентральный гипоталамус, дорсальная часть перегородки, по-видимому, являются субстратами для поведенческого действия вазопрессина. Факты, полученные в экспериментах на гомозиготных крысах с несахарным диабетом и в экспериментах с использованием антисывороток к вазопрессину и окситоцину позволяют предполагать, что эти эндогенные нейропептиды играют физиологическую роль в мозговых процессах, относящихся к памяти. Рецепторы к вазопрессину, через которые осуществляется его влияние на поведение, расположены в мозге и отличаются по своей специфичности от периферических вазопрессивных рецепторов, участвующих в регуляции кровяного давления. Клинические данные, полученные до сих пор по применению вазопрессина, согласуются с результатами экспериментов на животных и поддерживают мнение о вовлеченности вазопрессина в процессы памяти [78]. При исследовании окситоцин- и вазопрессинсодержащих нейронов в гипоталамических перивентрикулярном и надзрительном ядрах и нейрогипофизе крыс с 8-недельным стрептозотоциновым диабетом выявлены ультраструктурные нарушения в соме, дендритах и аксонах, однако не обнаружены структурные нарушения в синапсах, расположенных на этих частях нейронов. Результаты говорят о том, что вазопрессин- и окситоцинсодержащие популяции нейронов вовлекаются в структурную реорганизацию гипоталамо-гипофизарного комплекса в условиях сахарного диабета. Истощение вазопрессин- и окситоцинсодержащих нейронов в нейрогипофизе предполагает усиленное выделение обоих гормонов при СТЗ-индуцированном диабете [53].

Вещество П является нейромодулятором синаптической передачи, участвует в обеспечении передачи информации о

ноцицептивных стимулах, содержится в структурах головного и спинного мозга. Исследованы и рецепторы к веществу П, распределение которых не совпадает с локусами, содержащими вещество П в наибольших концентрациях в ЦНС. В гипоталамусе и полосатом теле крыс с диабетом уровень субстанции П значительно выше, чем у контрольных животных. В поясничном отделе спинного мозга, задних корешках, ядре тройничного нерва и седалищном нерве содержание вещества П снижено. В ядре тройничного нерва повышено количество мРНК предшественника субстанции П, что свидетельствует о нарушении его синтеза. Эти нарушения отражают ретроградную дегенерацию периферического сенсорного входа ЦНС и не обусловлены нарушениями сосудов мозга животных с диабетом. По-видимому, недостаток инсулина приводит к нарушениям обмена субстанции П в нервной системе [22, 28].

У крыс со стрептозотоциновым диабетом обнаружено уменьшение выделения базального и вызванного деполяризацией соматостатина диспергированными клетками гипоталамуса [71], значительное увеличение концентрации нейропептида цикло(HIS-Pro) в полосатом теле, снижение в 2 раза концентрации фактора роста нервов в целом мозге [38], снижение инсулиноподобного фактора роста I в гипоталамусе [65].

После связывания гормона с рецептором на мембране клетки дальнейшая передача сигнала внутрь клетки происходит с помощью G-белков. Существуют два типа G-белков: G_s-белок, стимулирующий аденилатциклазу, G_i-белок, тормозящий активность аденилатциклазы, которая является усилителем сигнала внутри клетки. Соотношение G_s- и G_i-белков в мембране клетки обеспечивает межклеточную коммуникацию с помощью гормонов. У крыс с аллоксановым диабетом на ранних стадиях нарушение синтеза G-белков обнаружено в поясничной части спинного мозга. На более поздних стадиях (15-16 нед) мРНК для G-белка возрастает в сетчатке и снижается в хвостатом ядре, т.е. по данному показателю ЦНС страдает неодинаково в различных областях, что может определять характер диабетической энцефалопатии [5, 23].

Заключение

Проведенный обзор литературы по экспериментальным исследованиям ЦНС при сахарном диабете показал, что на всех уровнях аналитического исследования от молекулярного до нейрофизиологического выявлены нарушения, многие из которых могут быть корригированы при лечении инсулином. Результаты экспериментов позволяют получить более полную картину патогенеза нейроэндокринных нарушений, определяющих клинические проявления сахарного диабета, однако отсутствие данных по импульсной активности и нейрохимическим свойствам центральных нейронов является значительным пробелом, который затрудняет использование молекулярных и биохимических данных для трактовки поведенческих феноменов. Наличие сведений об изменении содержания практически всех типов медиаторов в головном мозге при сахарном диабете позволяет предполагать изменение нейрохимических свойств нейронов, а следовательно, и их участия в реализации поведенческих реакций. По-видимому, одним из актуальных направлений в исследованиях экспериментального диабета является изучение нейрональной активности у бодрствующих животных непосредственно при тестировании различных типов поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Архипова Л. В., Кулаков А. В., Озолин О. Н.* // Вопр. мед. химии. – 1988. – Т. 34, № 4. – С. 55-59.
2. *Маньковский Б. Н.* // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, № 6. – С. 110-117.
3. *Полякова Г. П., Евсюкова И. И.* // Вопр. охр. мат. – 1981. – № 1. – С. 33-37.
4. *Швыркова Н. А., Александрова Е. А., Зарайская И. Ю.* // Пробл. эндокринол. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 55-59.
5. *Abracchio M. P., Cattabeni F., Paoletti A. M.* et al. // Society for Neuroscience Annual Meeting, 20-th: Abstracts. – 1990. – Vol. 1. – P. 59. – N 30.20.
6. *Affolter V., Boujon P., Bestetti G.* et al. // Acta neuropath. (Berl.). – 1986. – Vol. 70, N 2. – P. 135-141.
7. *Ayre S. G.* // Med. Hypothes. – 1989. – Vol. 29, N 4. – P. 283-291.
8. *Ben-Shahar D., Yehuda S., Finberg J. P.* et al. // J. Neurochem. – 1988. – Vol. 50, N 5. – P. 1434-1437.
9. *Bestetti G., Hofer R., Rossi G. L.* // Exp. Brain. Res. – 1987. – Vol. 66, N 1. – P. 74-82.
10. *Bestetti G., Boujon C. E., Reymond M. J.* et al. // Diabetes. – 1989. – Vol. 38, N 4. – P. 471-476.
11. *Bitar M., Koulu M., Rapoport S. I.* et al. // J. Pharmacol. exp. Ther. – 1986. – Vol. 236, N 2. – P. 432-437.
12. *Bitar M., Koulu M., Linnoila M.* // Brain Res. – 1987. – Vol. 409, N 2. – P. 236-242.
13. *Bradberry C. W., Karasic D. H., Deutch A. Y.* et al. // J. Neural Transmis. Gen. Sect. – 1989. – Vol. 78, N 3. – P. 221-229.
14. *Broderick P. A., Jacoby J. H.* // Psychiatry. – 1988. – Vol. 24, N 2. – P. 234-239.
15. *Broderick P. A., Jacoby J. H.* // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, N 7. – P. 956-960.
16. *Buller N., Laurian N., Shvili I.* et al. // J. Laryng. – 1986. – Vol. 100, N 8. – P. 883-891.
17. *Buller N., Shvili I., Laurian N.* et al. // Ibid. – 1988. – Vol. 102, N 10. – P. 857-860.
18. *Carsten R. E., Whalen L. R., Ishii D. N.* // Diabetes. – 1989. – Vol. 38, N 6. – P. 730-736.
19. *Casson I. F., Beahon S. J., McLean W. G.* // Exp. clin. Endocr. – 1987. – Vol. 89, N 2. – P. 225-228.
20. *Cheng J., Arenander A. T., De Vellis J.* // Society for Neuroscience of USA Annual Meeting, 21-st: Abstracts. – New Orleans, 1991. – P. 1321.
21. *Chu P. C., Lin M. T., Shian L. R.* et al. // Diabetes. – 1986. – Vol. 34, N 4. – P. 481-485.
22. *Di Guilio A. M., Tenconi B., La Croix R.* et al. // J. neurosci. Res. – 1989. – Vol. 24, N 3. – P. 362-368.
23. *Di Guilio A. M., Malosio M. L., Tenconi B.* et al. // Society for Neuroscience of USA: Annual Meeting, 20-th: Abstracts. – 1990. – P. 1345.
24. *Dorn A., Bernstein H. G., Hann H. J.* et al. // Histochemistry – 1981. – Vol. 71, N 3. – P. 609-616.
25. *Dowd O.* // Society for Neuroscience of USA: Annual Meeting, 21-st: Abstracts. – New Orleans, 1991. – P. 485.
26. *Duffy K. R., Pardridge W. M.* // Brain Res. – 1987. – Vol. 420, N 1. – P. 32-38.
27. *El Refai M. F., Chan T. M.* // Biochim. biophys. Acta. – 1986. – Vol. 880, N 1. – P. 16-25.
28. *Fernyhought P., Smith W. J., Tomlinson D. R.* // Society for Neuroscience of USA: Annual Meeting, 20-th: Abstracts. – 1990. – P. 1171.
29. *Figlewicz D. P., Ikeda H., Hunt T. R.* et al. // Peptides. – 1986. – Vol. 7, N 1. – P. 61-65.
30. *Fisher K. J., Stewart J. K.* // Endocrinology. – 1986. – Vol. 119, N. 6. – P. 2586-2589.
31. *Frank H. J., Pardridge W. M., Jankovic-Vokes T.* et al. // J. Neurochem. – 1986. – Vol. 47, N 2. – P. 405-411.
32. *Garris D. R.* // Develop. Brain Res. – 1990. – Vol. 51, N 2. – P. 161-166.
33. *Glanville N. T., Anderson G. H.* // J. Neurochem. – 1986. – Vol. 46, N 3. – P. 753-759.
34. *Goldsher M., Pratt H., Hassan A.* et al. // Acta oto-laryng. (Stockh.). – 1986. – Vol. 102, N 3-4. – P. 204-208.
35. *Hausman R. E., Vivek Sagar G. D., Beal E.* // Develop. Brain Res. – 1991. – Vol. 59, N 1. – P. 31-37.
36. *Havrankova I., Schmechel D., Roth J.* et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. – 1978. – Vol. 75, N 2. – P. 5737-5741.
37. *Havrankova J., Roth J., Brownstein M. J.* // J. clin. Invest. – 1979. – Vol. 64, N 4. – P. 636-642.
38. *Hellweg R., Hartung H. D.* // J. neurosci. Res. – 1990. – Vol. 26, N 1. – P. 258-267.
39. *Jacobsen J., Sidenius P., Gundersen H. J.* et al. // Diabetes. – 1987. – Vol. 36, N 5. – P. 597-601.
40. *Jang F.* // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. – 1989. – Vol. 16, N 2. – P. 65-75.
41. *Khardori R., Soler N. G., Good D. C.* et al. // Diabetologia. – 1986. – Vol. 29, N 6. – P. 362-365.
42. *Klueber K. M., Stansel S.* // Society for Neuroscience of USA: Annual Meeting, 20-th Abstracts. – 1990. – P. 467.
43. *Kolta M. G., Soliman K. F. A., Wilhams B. B.* // Horm. Res. – 1986. – Vol. 23, N 1. – P. 112-121.

44. *Kuensel W. J., McMurtry J.* // Physiol. Behav. – 1988. – Vol. 44, N 4-5. – P. 669-678.
45. *Kulikov A. V., Arhipova L. V., Tretyak T. M.* et al. // J. Hirnforsh. – 1986. – Bd 27, N 5. – S. 495-499.
46. *Kwok R. P., Juorio A. V.* // Neuroendocrinology. – 1986. – Vol. 43, N 5. – P. 590-596.
47. *Kwok R. P., Juorio A. V.* // Ibid. – 1987. – Vol. 45, N 4. – P. 267-273.
48. *Kwok R. P., Juorio A. V.* // Neurochem. Res. – 1988. – Vol. 13, N 9. – P. 887-892.
49. *Lacković Z., Salković M.* // Life Sci. – 1990. – Vol. 46, N 1. – P. 49-54.
50. *Lacković Z., Salković M., Kuci Z.* et al. // J. Neurochem. – 1990. – Vol. 54, N 1. – P. 143-147.
51. *Lincoln J., Loesch A., Burnstock G.* // J. Hirnforsch. – 1989. – Bd 30, N 4. – S. 425-435.
52. *Locatelli V., Petraglia F., Tirloni N.* et al. // Life Sci. – 1986. – Vol. 38, N 4. – P. 379-386.
53. *Loesch A., Lincoln J., Burnstock G.* // Acta neuropath. (Berl.). – 1988. – Vol. 75, N 4. – P. 391-401.
54. *Losovsky D. B.* et al. // Brain Res. – 1985. – Vol. 347, N 1. – P. 190-198.
55. *Lustman P. J., Griffith L. S., Clouse R. E.* et al. // J. nerv. ment. Dis. – 1986. – Vol. 174, N 12. – P. 736-742.
56. *Martin P., Massol J., Pichat P.* et al. // Neuropsychobiology. – 1988. – Vol. 19, N 3. – P.146-148.
57. *Masiello P., Balesteri E., Bacciola D.* et al. // Acta diabetol. – 1987. – Vol. 24, N 1. – P. 43-50.
58. *Massol J., Martin P., Chatelain F.* et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1988. – Vol. 31, N 4. – P. 807-812.
59. *Mattaei S., Horuk R., Olefsky J. M.* // Diabetes. – 1986. – Vol. 35, N 10. – P. 1181-1184.
60. *Melnik R. B.* // Physiol. Behav. – 1987. – Vol. 40, N 2. – P. 237-241.
61. *Mooradian A. D.* // Diabetes. – 1987. – Vol. 36, N 10. – P. 1094-1097.
62. *Morley J. E., Hernandez E. N., Flood J. F.* // Amer. J. Physiol. – 1987. – Vol. 253, N 3. – P. 516-522.
63. *Nishibori M., Oishi R., Itoh Y.* et al. // J. Neurochem. – 1989. – Vol. 52, N 5. – P. 1375-1381.
64. *Oliver E. H., Sartin J. L., Dieberg G.* et al. // Acta endocr. (Kbh.). – 1989. – Vol. 120, N 3. – P. 343-350.
65. *Olshovsky D., Bruno J. F., Wood T. L.* et al. // Endocrinology. – 1990. – Vol. 126, N 1. – P. 53-61.
66. *Oomura Y., Kita H.* // Diabetologia. – 1981. – Vol. 36, N 1. – P. 290-298.
67. *Pardridge W. M., Oldendorf W. H. Cancilla P.* et al. // Ann. intern. Med. – 1986. – Vol. 105, N 1. – P. 82-95.
68. *Piovella C., Chiariello M., Ciceri C.* // Acta diabetol. lat. – 1986. – Vol. 23, N 1. – P. 83-86.
69. *Pozzessere G., Rizzo P. A., Valle E.* et al. // Diabet. Care. – 1988. – Vol. 11, N 6. – P. 473-480.
70. *Pramming S., Thorsteinsson B., Stigsby B.* et al. // Brit. med. J. – 1988. – Vol. 296, N 5. – P. 665-667.
71. *Richardson S. B., Twente S.* // Diabetologia. – 1987. – Vol. 30, N 11. – P. 893-898.
72. *Sahu A., Sninsky C. A., Kalra P. S.* et al. // Endocrinology. – 1990. – Vol. 126, N 1. – P. 192-198.
73. *Salković M., Laković L.* // Diabet. Croat. – 1987. – Vol. 16, N 1. – P. 5-17.
74. *Shanker G., Pieringer R. A.* // Neurochem. Res. – 1988. – Vol. 13, N 5. – P. 429-433.
75. *Squadrito F., Trimarchi G. R., Lupica S.* et al. // Pharmacol. Res. Commun. – 1986. – Vol. 18, N 10. – P. 951-965.
76. *Trulson M. E., Jacoby J. H., MacKenzie R. G.* // J. Neurochem. – 1986. – Vol. 46, N 4. – P. 1068-1072.
77. *Van Obberhen E., Gammeltoft S.* // Experientia. – 1986. – Vol. 42, N 4. – P. 727-737.
78. *Van-Wimersma-Greidanus T. B., Burbach J. P., Veldhuis H. D.* // Acta endocr. (Kbh.). – 1986. – Suppl. 286. – P. 85-94.
79. *Wahba Z. Z., Soliman K. F.* // Experientia. – 1988. – Vol. 44, N 9. – P. 742-746.
80. *Wesselmann U., Konkol R. J., Roerig D. L.* et al. // Brain Res. – 1988. – Vol. 20, N 5. – P. 651-654.
81. *White J. D., Olshovsky D., Kershaw M.* et al. // Endocrinology. – 1990. – Vol. 126, N 2. – P. 765-772.
82. *Williams G., Steel J. H., Cardoso H.* et al. // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, N 6. – P. 763-772.
83. *Williams G., Lee Y. C., Ghatei M. A.* et al. // Diabet. Med. – 1989. – Vol. 6, N 7. – P. 601-607.

Поступила 16.03.93

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 1994 Г.

Передовая

Дедов И. И., Марова Е. И., Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф., Внотченко С. Л. Эндокринологические аспекты мониторинга и медицинской реабилитации населения контролируемых районов, пострадавших при аварии на ЧАЭС 2, 4

Клиническая эндокринология

Анциферов М. Б., Старостина Е. Г., Галстян Г. Р., Дедов И. И. Анализ качества первичной лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом I типа 3, 19

Анциферов М. Б., Суркова Е. В., Майоров А. Ю. Тактика лечения больных инсулиннезависимым сахарным диабетом: анализ существующих подходов, основные проблемы и пути их решения 4, 8

Балаболкин М. И., Михайлова Е. В., Князева А. П., Панкова С. С. Влияние больших доз токоферола на процессы перекисного окисления липидов и секрецию инсулина у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом 3, 10

Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Трошина Е. А. Использование лазерного допплеровского расходометра в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий 6, 19

Балашова Т. С., Голега Е. Н., Рудько И. А., Балаболкин М. И., Кубатиев А. А. Влияние биосинтетического инсулина на перекисное окисление липидов мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом I типа 3, 12

Бец Л. В., Джанибекова И. В., Лебедев Н. Б., Кураева Т. Л. Конституционально-дерматоглифическая характеристика детей с сахарным диабетом 1, 6

Бойко Ю. Н., Черевко А. Н., Петрова А. М., Зубович В. К. Состояние тиреоидной и андреналовой функций у детей, родившихся спустя 5 лет после аварии на Чернобыльской АЭС в экологически неблагоприятных районах Республики Беларусь 5, 22

Болотова Н. В., Лисенкова Л. А., Щеплягина Л. А., Глухова Т. В., Круглов А. В., Переспелова Е. М. Роль эхографии щитовидной железы в диагностике эндемического зоба 4, 16

Большова Е. В., Мишунина Т. М., Малиновская Т. Н., Кухта И. Н., Самсон О. Я. Содержание гаммааминомасляной кислоты и активность фермента ее синтеза в плазме крови детей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации вследствие аварии на Чернобольской АЭС 5, 24

Бронштейн М. Э., Чихадзе Н. М. Гистохимическая характеристика альдостером и адреналовой ткани больных с первичным гиперальдостеронизмом 1, 26

Бронштейн М. Э., Макаров А. Д., Артемова А. М., Базарова Э. Н., Козлов Г. И. Морфологические особенности тиреоидной ткани при многоузловом эутиреоидном зобе 2, 36

Будылина С. М., Давыдов А. Л. Особенности вкусового восприятия у детей при сахарном диабете 6, 15

Ветшев П. С., Шкроб О. С., Кузнецов Н. С., Лотов А. Н., Кулезнева Ю. В. Комплексное ультразвуковое исследование при хирургических заболеваниях надпочечников 6, 34

Гаспарян Э. Г., Нерсесян С. А., Волкова Е. А., Крючкова З. В., Великанова Л. И. Проба с минидиабом в оценке функционального состояния β-клеток поджелудочной железы у потомков больных сахарным диабетом 6, 7

Гаспарян Э. Г., Нерсесян С. А., Волкова Е. А., Крючкова З. В., Нассур С., Кузьмина М. М., Жучихина А. А. Определение фруктозамина в ранней диагностике нарушений углеводного обмена 6, 17

Гончаров Н. П., Добрачева А. Д., Яровая И. С. Секреция биологически активного и иммунореактивного лютеинизирующего гормона у больных с синдромом поликистозных яичников 4, 28

Дедов И. И., Чугунова Л. А., Смирнова О. М., Брыкова С. В., Щегольникова Т. С. Особенности клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом 1, 17

Дедов И. И., Абусуев С. А., Муслимова З. З., Древаль А. В. Эффективность повторных курсов гипербарической оксигенации в лечении инсулинзависимого сахарного диабета 2, 25

Дедов И. И., Абусуев С. А., Муслимова З. З., Древаль А. В. Оптимальная частота использования гипербарической оксигенации при инсулиннезависимом сахарном диабете 2, 28

Дедов И. И., Бухман А. И., Пушина Т. В., Серпуховитин С. Ю. Компьютерно-томографическая диагностика загрудинного зоба 5, 26

Дедов И. И., Петеркова В. А., Гончаров Н. П., Бурая Т. И., Фофанова О. В., Панкова С. С., Бухман А. И. Опыт использования генно-инженерного гормона роста SAISEN для лечения детей с соматотропной недостаточностью: результаты клинической апробации в России 6, 30

Долян Г. Г., Мартиросян А. А. Цитогенетическая активность тестостерон-пропионата и метилтестостерона в культуре лимфоцитов здоровых женщин и женщин, страдающих гиперандрогенией 2, 42

Домусчиев И. П., Кураева Т. Л., Сергеев А. С., Яздовский В. В., Денисов Л. Н., Максимова В. Н., Смирнова О. М., Романовская Г. А. Анализ ядерных семей с двумя и более больными инсулинзависимым сахарным диабетом сибсами 5, 11

Древаль А. В., Аникина Н. В., Нефедова Г. А., Тишин Д. П., Зубенко А. Д., Прошина И. В. Энерготраты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом в стационарных и амбулаторных условиях (компьютерный анализ) 1, 14

Древаль А. В., Аникина Н. В., Тишин Д. П., Высоцкий В. Г., Яцышина Т. А., Городецкий В. К., Викторова Л. К. Влияние изолята соевого белка на окисление энергосубстратов у больных инсулинзависимых сахарным диабетом 2, 21

Зелинский Б. А., Паламарчук А. В. Спектр фосфолипидов сыворотки крови и мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом и влияние на него антиоксидантов 2, 14

Зельцер М. Е., Чувакова Т. К., Мезинова Н. Н., Базарбекова Р. Б., Кобзарь Н. Н., Нурбекова А. А., Акышбаев А. А., Курманова А. К., Жубанышева К. Б., Ким Г. Г. Особенности адаптации новорожденных, родившихся у матерей с эндемическим зобом 5, 18

Зельцер М. Е., Мезинова Н. Н., Кобзарь Н. Н., Базарбекова Р. Б., Назыров А. Т., Ким Г. Г., Нурбекова А. А., Нугманова М. И. Состояние щитовидной железы у беременных с анемией в условиях зобной эндемии 5, 20

Калинин А. П., Рафибеков Д. С., Потемкина Е. Е., Пешева Н. В., Шабадин В. Н. Влияние плазмафереза и иммунокорригирующей терапии на состояние Т-клеточного звена иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом 4, 21

Касаткина Э. П., Лисенкова Л. А., Щеплягина Л. А., Болотова Н. В., Курмачева Н. А., Глухова Т. В., Какорина Е. П., Мартынов Н. М. Распространенность соматических заболеваний у детей с эндемическим зобом 4, 14

Кириллов Ю. Б., Чумаченко А. П., Аристархов В. Г., Потапов А. А., Пантелеев И. В. Ускоренный морфометрический метод определения функциональной активности щитовидной железы 4, 19

Козлов Г. И., Калинченко С. Ю., Слонимский Б. Ю. Нарушения сперматогенеза у больных транссексуализмом 3, 28

Кудрякова С. В., Сунцов Ю. И. Некоторые данные регистра сахарного диабета 1, 4

Лебедев Н. Б., Щербачева Л. Н., Коледова Е. Б., Трофименко Е. В., Майоров Ю. А. Инсулиннезависимый сахарный диабет у молодых с аутосомно-доминантным наследованием 1, 9

Лебедев Н. Б., Кураева Т. Л. Ограничение подвижности суставов – осложнение сахарного диабета у детей и подростков 5, 4

Лебедев Н. Б. Типы физического развития как маркер качества метаболического контроля у детей и подростков с сахарным диабетом 6, 10

Лямис М. А., Казиброда Л. И. Перекисное окисление липидов в тканях гнойной раны у больных сахарным диабетом 2, 17

Макаров А. Д., Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Гончаров Н. П., Панкова С. С., Комолов И. С., Базарова Э. Н., Артемова А. М., Серпуховитин С. Ю., Козлов Г. И., Янушевич Ю. Г. Состо-

яние гипоталамо-гипофизарной системы у больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом 3, 22

Максумова М. А., Собенин И. А., Балаболкин М. И., Орехов А. Н. Атерогенный эффект сахарпонижающих препаратов группы сульфонилмочевины и его устранение с помощью папаверина хлорида 1, 20

Максумова М. А., Собенин И. А., Балаболкин М. И., Орехов А. Н. Атерогенные свойства пероральных сахарпонижающих препаратов – производных сульфонилмочевины 3, 8

Малыгина Е. В., Герасимов Г. А., Атаманова Т. М. Опыт применения аналаприна при артериальной гипертензии у больных юношеским ожирением 6, 25

Мартынова М. И., Сапелкина Л. В., Лебедев Н. Б., Губанов Н. В., Пилютин В. Ф., Цивильская Л. А., Смирнов В. В. Летальность среди детей с сахарным диабетом в Москве 2, 34

Микаелян Н. П., Князев Ю. А., Максина А. Г., Петрухин В. А. Механизмы нарушений функций мембранорецепторного аппарата при инсулинзависимом сахарном диабете у беременных женщин 4, 4

Мкртумова Н. А., Алексеева Р. М., Бурая Т. И., Баслерова Ю. А., Крайнова С. И., Кандрор В. И. Иммуноглобулины из сыворотки крови лиц с ювенильной струмой снижают уровень цАМФ в изолированных тиреоцитах человека 2, 39

Молдобаева М. С., Адамбеков Д. А., Беспужева Г. Р., Тихонина С. И., Абазбекова К. Т. Иммунологические сдвиги у жителей низкогорья и высокогорья Тянь-Шаня, больных ожирением и инсулиннезависимым сахарным диабетом 2, 11

Назаров А. Н., Майорова Н. М., Свириденко Н. Ю., Кенжибаева М. Б., Арбузова М. И., Мищенко Б. П., Герасимов Г. А. Состояние зобной эндемии в Москве и Московской области 4, 11

Потемкин В. В., Никонова Т. В., Брыкова С. В. Динамика ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом I типа 6, 5

Рожинская Л. Я., Марова Е. И., Рассохин Б. М., Пуртова Г. С., Бухман А. И., Оганов В. С., Рахманов А. С., Бакулин А. В., Родионова С. С., Мищенко Б. П., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Словеснова Т. А. Остеопенический синдром у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции 4, 24

Семичева Т. В., Коледова Е. Б., Кузнецова Э. С., Добрачева А. Д. Клинические варианты синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева у девочек 2, 44

Сергеева К. М., Евсюкова И. И., Заячникова Т. Е. Сахарный диабет матери как фактор риска развития патологии почек у детей 3, 4

Серпуховитин С. Ю., Трунин Ю. К., Марова Е. И. Хирургия микроаденом гипофиза, осложнения и их лечение 2, 47

Соколов Е. И., Подачина С. В., Заботнов В. И., Занина Е. Ю. Применение плазмафереза в комплексной терапии больных сахарным диабетом 5, 13

Соколов Е. И., Дворяшина И. В., Перова Н. В., Мелькина О. Е., Чудакова И. А. Состояние липидтранспортной системы и ее гормональных регуляторов у юношей с ожирением 6, 21

Старостина Е. Г., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Дедов И. И. Эффективность программы интенсивного лечения и обучения больных сахарным диабетом I типа 3, 15

Сура В. В., Балаболкин М. И., Савицкий С. Н., Мамаева Г. Г., Городеев А. В., Георгадзе З. О., Людина Л. И., Тимофеева Е. Б., Трошина В. А. Иммунологические аспекты поражения почек у больных сахарным диабетом II типа 2, 9

Сысоева И. И., Дедов И. И. Дофаминергическая регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при болезни Иценко–Кушинга 1, 22

Трофименко В. Ф., Злобина Е. В., Лебедев Н. Б., Мартынова М. И., Пилютик В. Ф., Щегалькова Т. С., Злобина Е. Н., Дедов И. И. Аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе у детей с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом 2, 18

Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Сапелкина Л. В., Позняк Т. И., Киселева Е. В. Распределение суммарного количества двойных связей жирных кислот в липидных компонентах крови при сахарном диабете у детей 3, 6

Устинова С. Е., Мычка В. Б., Герасимов Г. А. Состояние гуморальной системы пролактин-альдостерон у больных с постоперационным гипотиреозом и артериальной гипертонией 3, 25

Филатова Е. Г., Казанцева И. А. О роли неспецифических систем мозга в патогенезе заболеваний щитовидной железы 6, 26

Фролов В. М., Пересадин Н. А., Петруня А. М., Пинский Л. Л. Иммунный статус больных инсулиннезависимым сахарным диабетом 4, 7

Хомасуридзе А. Г., Манушарова Р. А., Марсагишвили Н. Г. Применение пролонгированных контрацептивов при лечении мастопатии 5, 30

Чандрашекар-Редди К. М., Балаболкин М. И., Стоилов Л. Д. Состояние симпатико-андреналовой системы у больных сахарным диабетом: зависимость от течения заболевания и наличия поздних осложнений 6, 13

Чернова Т. О., Колесникова Г. С., Мудрецова С. В., Серпуховитин С. Ю., Гончаров Н. П., Герасимов Г. А. Реакция пролактина и ТТГ в функциональных пробах у больных первичным гипотиреозом на фоне гиперпролактинемии 5, 16

Чугунова Л. Г., Дубинина И. И. Показатели перекисного окисления липидов и активность лизосомальных ферментов у больных сахарным диабетом 5, 9

Шикаева Ф. В., Ефименко Н. Ф. Гормонально-медиаторные взаимоотношения при синдроме поликистозных яичников 4, 33

Щербачева Л. Н., Лебедев Н. Б., Князева А. П., Мищенко Б. П. Активность ферментов антиоксидантной защиты при инсулинзависимом сахарном диабете у детей 5, 7

Ярошенко В. И., Голунов А. И. Выявляемость тиреоидной патологии при скрининговом обследовании населения Херсонской области 4, 13

Ranke M., Guilbaud O. Ростовой эффект первого года терапии гормоном роста у детей с синдромом Тернера. Анализ Международной базы данных мониторинга роста фирмы "Каби Фармация" (КИГС) 5, 31

Заметки из практики

Безлепкина О. Б., Семичева Т. В., Яровая И. С. Синдром Van Wyk – Grumbach у детей (Обзор литературы с описанием случаев) 4, 35

Козлов Г. И., Калинченко С. Ю. Случай транссексуализма среди близких родственников 3, 30

Курило Л. Ф., Козлов Г. И., Федотов В. П., Разинкова Г. А., Соловьев И. В., Дубинская В. П., Шаповал Н. В., Евдокимов В. В. Клинико-цитогенетическое обследование пациента с кариотипом 46, XX, азоспермией и бесплодием 2, 50

Привалов В. А. Гигантская невринома с гипогликемическим синдромом 2, 52

Сычева Е. А., Хейн Ц. С. Случай сочетания болезни Шегрена с аутоиммунным тиреоидитом 1, 30

Яковлев В. А., Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш. Случай сочетания синдрома Конна и диффузного токсического зоба 4, 38

В помощь практическому врачу

Гоч Е. М., Кудряшов В. К., Беляев П. А. Рецидивы зоба 3, 35

Семин В. Е., Трунин Ю. К. Кортикотропиномы. Ранняя диагностика и лечение (Лекция) 1, 31

Старостина Е. Г., Галстян Г. Р., Дедов И. И. Либерализованная диета при сахарном диабете I типа (Обзор литературы и собственные данные) 3, 31

Старостина Е. Г., Анциферов М. Б. Планирование и проведение научно-клинических исследований: основные принципы и ошибки (на примере отечественной диабетологии. Лекция) 6, 38

Фигге Дж., Герасимов Г. А. Дифференциальная диагностика синдрома гипертиреоза с использованием высокочувствительного метода определения уровня ТТГ в крови: клинический обзор и рекомендации по применению в России и США 5, 36

Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях

Галстян Г. Р., Старостина Е. Г., Дедов И. И. Обучение больных как интегральная часть лечения сахарного диабета I типа: история развития, принципы, оценка эффективности 2, 53

Герасимов Г. А., Чернова Т. О. В помощь страдающим заболеваниями щитовидной железы 4, 39

Герасимов Г. А., Чернова Т. О. В помощь пациентам с заболеваниями щитовидной железы 6, 41

Старостина Е. Г., Галстян Г. Р., Дедов И. И. Современные методы и средства самоконтроля обмена веществ при сахарном диабете 1, 36

Старостина Е. Г., Галстян Г. Р., Дедов И. И. Роль поведения, связанного с диабетом, в эффективности программы лечения и обучения при сахарном диабете I типа 5,39

Терещенко И. В. Роль семьи в лечении и реабилитации больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом 3, 37

Экспериментальная эндокринология

Бабичев В. Н., Адамская Е. И., Перышкова Т. А. Анализ гипоталамо-гипофизарно-гонадальных взаимоотношений у самок крыс при экспериментально вызванном диабете 1, 46

Бабичев В. Н., Адамская Е. И., Перышкова Т. А. Базальная и люлиберинстимулированная секреция гонадотропинов у овариэктомированных самок крыс со стрептозотоцининдуцированным диабетом 1, 43

Бабичев В. Н., Шишкина И. В. Становление репродуктивной системы у потомства крыс, больных стрептозотоциновым диабетом 2, 60

Бабичев В. Н., Савельева И. П., Балаболкин М. И. Характеристика рецепторов β-клеток поджелудочной железы, связывающих сульфаниламидные препараты 6, 47

Булатов А. А., Киселева А. Г., Горшкова Т. В., Акопова Н. Б. Иммуноанализ свободной α-субъединицы гликопротеиновых гормонов в сыворотке крови человека и ее взаимоотношения с гликопротеиновыми гормонами 6, 44

Гудошникова В. И., Мамаева Т. В., Федотов В. П. Влияние стероидных гормонов и норадреналина на секрецию соматотропного гормона первичными культурами гипофизоцитов крыс различного возраста 1, 39

Дмитриева Н. И., Идрисова Д. А., Вайдо А. И., Ширяева Н. В., Арутюнян Н. А., Лопатина Н. Г., Шаляпина В. Г. Морфофункциональные показатели щитовидной железы в отдаленные сроки после длительного стрессирования у линий крыс, селектированных по возбудимости нервной системы 1, 50

Дудина Т. В., Елкина А. И., Кандыбо Т. С., Азев О. А., Кульчицкий В. А. Функция системы гипоталамус - щитовидная железа после введения каината в вентролатеральный отдел продолговатого мозга 5, 50

Киселева Е. П., Вашкевич И. И., Стрельчонок О. А. Взаимодействие транскортина с синцитиотрофобластом человека 5, 41

Колесниченко Л. С., Кулинский В. И., Ясько М. В., Пенсионерова Г. А., Грудинина Ю. В. Влияние инсулина и адреналина на активность ферментов метаболизма глутатиона и его концентрацию в органах крыс 3, 42

Колосова А. Ю., Еремин С. А., Гаврилова Е. М., Егоров А. М. Поляризационный флюороиммуноанализ прогестерона 4, 48

Николаев В. И., Горнушкина Е. Ю., Николаева А. А. О влиянии медиаторных систем гипоталамуса на гормональные изменения в крови кроликов при длительной электростимуляции эмоциогенных зон гипоталамуса 6, 53

Николаева Л. А., Данилова Л. И., Холодова Е. А. Особенности рецепции трийодтиронина при инкорпорации радиоактивного йода 5, 47

Николаева Л. А., Данилова Л. И., Холодова Е. А. Состояние рецепции трийодтиронина при действии ионизирующего излучения в малых дозах 5, 48

Погорелов Ю. В., Диндяев С. В. Нейромедиаторные биоамины в гистогенезе желтых тел 5, 44

Садыкова Р. Е., Коденцова В. М., Древаль А. В. Ниациновый статус организма при экспериментальном сахарном диабете: влияние уровня белка в рационе 1, 41

Садыкова Р. Е., Скалецкий Н. Н., Древаль А. В., Кирсанова Л. А., Шишко П. И. Влияние ксенотрансплантации культур островковых клеток на течение аллоксанового диабета у крыс, находившихся на диете с разным содержанием белка 4, 45

Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Одинцов С. В. Функциональное состояние щитовидной железы у крыс, получавших повышенные количества йода с питьевой водой 6, 50

Ситожевский А. В., Луста И. В., Трофимов А. В., Иванов В. В., Карпенко О. А. Секреция инсулина изолированной поджелудочной железой крыс при действии прооксидантов: связь с высвобождением глутатиона 3, 39

Тарасенко Л. В., Варга С. В., Демченко В. Н., Большова Е. В., Носенко Н. Д., Синицын П. В., Чайковская Л. В., Резников А. Г. Влияние инкорпорации ^{131}I на состояние репродуктивной системы самцов крыс дозозависимого эффекта 3, 45

Телушкин П. К., Потапова П. П. Интенсивность гликолиза и активность ферментов энергетического обмена в мозге крыс при многократном воздействии гипогликемических доз инсулина 5, 53

Федотов В. П., Гудошников В. И., Мамаева Т. В. Возрастные особенности нейрогуморальной регуляции секреции соматотропного гормона 2, 57

Федотов В. П., Гудошников В. И., Мамаева Т. В. Роль ионов кальция и циклических нуклеотидов в регуляции функциональной активности соматотрофов крыс в зависимости от возраста 4, 42

Ширшев С. В., Шилов Ю. И., Кеворков Н. Н. Влияние женских половых стероидов на способность спленоцитов формировать адоптивный иммунный ответ. Роль простагландина в механизмах гормональной иммунорегуляции 3, 47

Обзоры

Бабичев В. Н. Нейроэндокринный контроль процессов пубертации у человека и приматов 4, 51

Губернаторов Е. Е., Герасимов Г. А. Дофаминергический контроль регуляции секреции пролактина (Обзор экспериментальных и клинических исследований) 5, 55

Гундерманн К., Кундурович М. Применение "эссенциальных" фосфолипидов при сахарном диабете. Обзор результатов, полученных на международном уровне 3, 59

Калинин А. П., Потемкина Е. Е., Пешева Н. В., Рафибеков Д. С. Иммунологические аспекты аутоиммунного тиреоидита 1, 56

Козлов Г. И., Калинченко С. Ю. О клинике и лечении транссексуализма 4, 57

Матвеева Л. С., Бердыклычева А. А., Стекольщикова О. Д. Репродуктивная функция у женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом 1, 52

Свиридов О. В. Белки, связывающие тиреоидные гормоны и их физиологическая роль 6, 57

Сергеев П. В., Карева Е. Н., Ткачева Н. Ю., Высоцкий М. М. Антипрогестины 3, 52

Тронько Н. Д., Богуславский В. П., Присяжнюк А. Е., Большова Е. В. Частота рака щитовидной железы и ее эпидемиологические детерминанты: роль ионизирующего излучения 3, 55

Трофименко Е. В., Лебедев Н. Б., Гублнов Н. В., Злобина Е. Н., Дедов И. И. Заболеваемость инсулинзависимым сахарным диабетом: эпидемиологические исследования 4, 61

Чазова Т. Е., Калинченко С. Ю. Соматоэндокринные расстройства при нервной анорексии 5, 59

Ширалиев О. К., Мамедов Т. Ф., Гагиева В. И. Гормоны и остеопороз 3, 49

Рецензии

Лящук П. М., Пишак В. В. И. И. Дедов, В. И. Дедов. Биоритмы гормонов 1, 58

Потемкин В. В. Я. И. Томашевский, А. Я. Томашевская. Основы профилактичної діабетології 5, 62

Юбилеи

Князев Ю. А. (К 60-летию со дня рождения) 5, 63

Потемкин В. В. (К 60-летию со дня рождения) 1, 60

Уважаемые господа!

Ассоциация "Медицинская литература" — официальный представитель издательства "Медицина" предлагает Вам разместить рекламу на страницах журнала "Проблемы эндокринологии".
Возможно размещение цветных (в 4 краски) рекламных материалов на обложке журнала и черно–белых рекламных материалов в тексте (на 1/1, 1/2, 1/4, 1/8 полосы), а также разработка дизайна макета и изготовление фотоформ Вашей рекламы (цены договорные в зависимости от сложности работы).
Готовы обсудить все Ваши предложения.

Обращаться по адресу: 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.
Ассоциация "Медицинская литература" (АМЛ)
Отдел рекламы

Факс: 928–60–03
Телекс: 412282 MEDIZ SU
Телефон: 923–51–40; 923–20–74

Реклама, размещенная в журнале "Проблемы эндокринологии", попадет непосредственно к заинтересованным лицам и обеспечит успех Вашей фирме .

НОВОЕ КАЧЕСТВО
ONE TOUCH™

LIFESCAN
Компания Джонсон•Джонсон

- **Высокая точность**
- **Простота в обращении**

ЭТО НОВЫЕ ГЛЮКОМЕТРЫ

ONE TOUCH™

Джонсон•Джонсон

Тел.: (095) 125-23-08
125-35-77
Факс: (095) 125-22-39
ул.Кржижановского, дом18, корп. 2,
117218, Москва, Россия

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков

Индекс 71463
для предприятий и организаций

Глюренорм®

ГЛИКВИДОН

Получив глюренорм, Вы имеете препарат, наилучшим образом отвечающий требованиям Международной федерации по сахарному диабету

Глюренорм оказывает кратковременное действие

Для больного это означает:

- ☐ Исключение риска гиперинсулинизации
- ☐ Очень низкую частоту гипогликемии
- ☐ Особенно важно: исключение длительной гипогликемии

Поэтому это самое хорошее средство для первичного лечения

Глюренорм практически не выводится из организма через почки

- ☐ Никаких ограничений при лечении больных, страдающих сахарным диабетом на фоне почечной недостаточности

Поэтому возможно лечение пациентов и с почечными заболеваниями

Дозировка:
Диапазон для Глюренорма очень широк, он может достигать от 1 до 6 таблеток в день. Международный опыт показывает, что состояние подавляющего числа пациентов может быть стабилизированно дозой до 3 таблеток в день. Чаще всего Глюренорм дается от 1 до 2 раз в день.Новые пациенты должны начинать лечение с одной таблетки в день, в то время как пациенты, прошедшие лечение другими антидиабетическими средствами, должны начинать прием Глюренорма с дозы, эквивалентной предыдущей. Возможно, затем понадобится коррекция дозы в зависимости от степени метаболического контроля.

Форма выпуска:
Таблетки по 30 мг, в упаковке по 60 штук.

Boehringer Ingelheim

BOEHRINGER INGELHEIM

Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3й Хорошевский проезд, 3/1
Телефон: 941-11-16, 941-29-93
Телефакс: 941-11-00
Телекс: 413-828 bimos 54