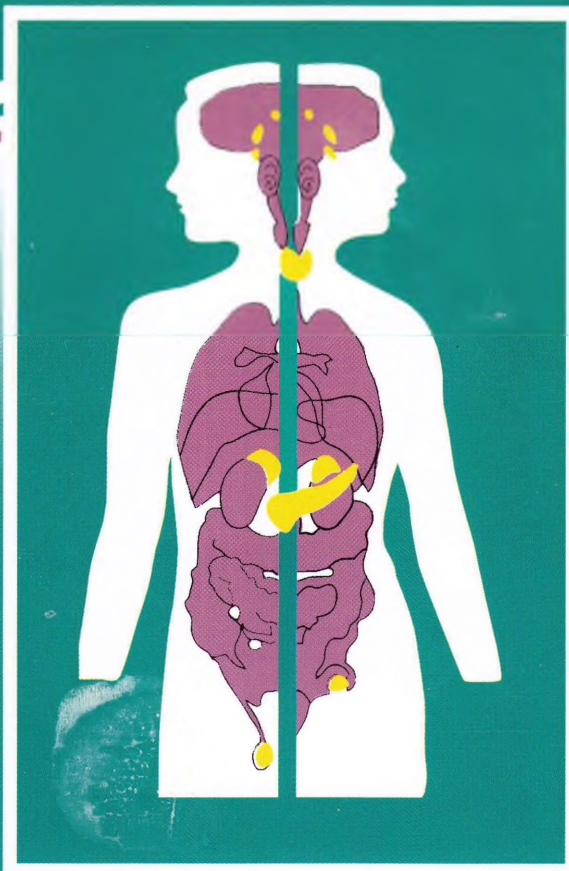




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2. 2005

Том 51

Министерство здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
ГУ Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,
выборочно публикуются журналом
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

Журнал включен в следующие
информационные издания: *Biological
Abstracts; Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index
Medicus; International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's
International Periodical Directory*

С 1995 г. журнал является членом
Европейской ассоциации научных
редакторов (EASE)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8
ОАО «Издательство "Медицина"»
Тел. (095) 924-12-41

E-mail: meditsina@mtu-net.ru
WWW страница: www.medlit.ru

Зав. редакцией Т. А. Кравченко
Научные редакторы Е. И. Адамская,
М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс (095) 708-32-86

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели

Редактор Н. К. Гришина
Переводчик Т. А. Четчина
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор А. М. Шувалова

Сдано в набор 09.12.2004.
Подписано в печать 25.01.2005.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35
Усл. кр.-отт. 10,78.
Уч.-изд. л. 9,70.
Заказ 266.

Отпечатано в Подольской типографии ЧПК
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25.

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя.

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660. Пробл. эндокринологии. Т. 51. 2005. № 2. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2005

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 51

март—апрель

2 • 2005

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
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)

СОДЕРЖАНИЕ

Журналу — 50	3
Обзоры	
<i>Колода Д. Е., Фадеев В. В.</i> Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении болезни Грейвса—Базедова	8
<i>Подгребельный А. Н., Смирнова О. М., Дедов И. И.</i> Роль фибробластов в развитии сахарного диабета и его осложнений	14
<i>Бондарь И. А., Климонтов В. В.</i> Изменения метаболизма коллагена при диабетической нефропатии	23
<i>Белая Ж. Е., Смирнова О. М., Дедов И. И.</i> Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете	28
<i>Вакс В. В.</i> Медикаментозная терапия акромегалии	38
<i>Роживанов Р. В., Вакс В. В.</i> Дегидроэпиандростерон: физиологическая роль и возможности применения в качестве медикаментозного средства	46
Хроника	
<i>Лашас Л.</i> 25 лет со дня основания Каунасского филиала Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР — Института эндокринологии Литвы	52
Юбилей	
<i>Панков Ю. А.</i> (к 75-летию со дня рождения)	54

CONTENTS

The journal is 50 years old	3
Reviews	
<i>Koloda D. Ye., Fadeyev V. V.</i> Thyrotropic hormone receptor antibodies in the diagnosis and treatment of Graves-Basedow disease	8
<i>Podgrebelnyi A. N., Smirnova O. M., Dedov I. I.</i> Role of fibroblasts in the development of diabetes mellitus and its complications	14
<i>Bondar I. A., Klimontov V. V.</i> Collagen metabolic changes in diabetic nephropathy	23
<i>Belaya Zh. Ye., Smirnova O. M., Dedov I. I.</i> Role of exercises in health and in diabetes mellitus	28
<i>Vaks V. V.</i> Drug therapy for acromegaly	38
<i>Rozhivanov R. V., Vaks V. V.</i> Dehydroepiandrosterone: physiological role and possibilities of use as a drug	46
Current Events	
<i>Lashas L.</i> 25th anniversary of the foundation of the Kaunas Branch of the All-Union Institute of Experimental Endocrinology and Hormonal Chemistry, USSR - the Institute of Endocrinology of Lithuania	52
Anniversary	
<i>Pankov Yu. A.</i> (on the occasion of his 75th birthday)	54

Журналу — 50

50 лет назад вышел первый номер нашего журнала. Тогда он назывался "Проблемы эндокринологии и гормонотерапии". Однако значительно раньше, до начала Великой Отечественной войны, существовали 2 периодических издания — предшественники нашего журнала: "Вестник эндокринологии" и "Проблемы эндокринологии".

"Вестник эндокринологии" начал издаваться Институтом эндокринологии Народного комиссариата здравоохранения в 1925 г. Важнейшая роль в возникновении журнала принадлежала проф. В. Д. Шервинскому, добившемуся преобразования Института органотерапевтических препаратов Наркомздрава в Институт эндокринологии. Он организовал и возглавил первый в СССР периодический орган, посвященный вопросам клинической и экспериментальной эндокринологии. В состав редколлегии вошли Н. И. Кортнев, А. В. Мартынов, О. А. Степун, Я. А. Тоболкин, М. Н. Шатерников, а позднее — такие крупные ученые, как А. А. Богомолец, В. Я. Данилевский, С. Г. Генес, М. М. Завадовский, В. М. Коган-Ясный, Б. М. Могилиницкий и др.

Уже в первом номере журнала, вышедшем в январе 1925 г., были помещены статьи, вполне созвучные современным проблемам эндокринологии. Например, статья Д. Е. Абессаломова и Е. М. Россельс "К казуистике множественного поражения эндокринных желез" или статья А. Д. Прокина "Некоторые наблюдения при пересадке эндокринных желез". Там же публиковалась речь проф. В. Д. Шервинского на открытии Российского эндокринологического общества. По традиции журнал уделял большое внимание публикациям, касающимся разработки органопрепаратов, преимущественно эндокринных желез.

В одном из последних номеров журнала ("Вестник эндокринологии", том 5, № 1—3 за 1935 г.) можно прочитать публикации авторов, которые позже занимали руководящее положение и в нашем журнале: статьи О. В. Николаева "Хирургическое лечение базедовой болезни как один из методов терапии" и А. П. Преображенского (совместно с Е. А. Васюковой) "О различных типах сахарных кривых при эндокринных заболеваниях и их значениях".

"Вестник эндокринологии" прекратил свое существование в 1935 г., а с 1936 г. и до начала Великой Отечественной войны "Биомедгиз" издавал журнал "Проблемы эндокринологии". Журнал также являлся органом Института эндокринологии. Возглавлял его видный ученый, директор этого института, проф. Н. А. Шерешевский. В состав редакции вошли наиболее известные в стране ученые разных медицинских дисциплин, связанные в той или иной мере с эндокринологией. Среди них А. А. Богомолец, М. М. Завадовский, Б. И. Збарский, Б. Н. Могилиницкий.

В журнале за 1941 г. (том 6, № 1—3) в разделе "Хроника" было сообщено, что "постановлением СНК СССР от 31.10.1940 г. Государственный ин-

ститут экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР превращен во Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии с подчинением Народному комиссариату здравоохранения СССР".

После войны материалы по экспериментальным и клиническим аспектам эндокринологии публиковались лишь в отдельных монографиях и руководствах, а также в медицинских журналах различного профиля.

Возобновление издания научного журнала по эндокринологии состоялось лишь в 1955 г. 5 марта 1955 г. был подписан к печати первый номер этого журнала, который вышел под названием "Проблемы эндокринологии и гормонотерапии".

Учредителем журнала было Министерство здравоохранения СССР, издателем — Государственное издательство медицинской литературы ("Медгиз").

В редакционной статье по поводу выхода в свет нового журнала говорилось: "Выпуск журнала, посвященного проблемам эндокринологии, имеет своей целью содействовать развитию того раздела

Т. I. № 1.

1925 г.

Январь.

ВЕСТНИК ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Выходит 6 раз в год.

Под редакцией Н. И. Кортнева, проф. А. В. Мартынова, проф. О. А. Степуна, Я. А. Тоболкина, проф. М. Н. Шатерникова и проф. В. Д. Шервинского.

Ответственный редактор
Проф. В. Д. Шервинский.

Секретарь редакции
Н. И. Кортнев.



Москва, — 1925 г.

Издание Народного Комиссариата Здравоохранения

Титульный лист № 1 журнала "Вестник эндокринологии", 1925 г.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ОРГАН ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ НКЗР ССР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
Н. А. ШЕРШЕВСКИЙ

РЕДАКЦИЯ

Г. И. АЗИМОВ, Р. И. БЕЛКИН (зам. отв. редактора), А. А. БОГОМОЛЕЦ,
М. М. ЗАВАЛОВСКИЙ, А. А. ЛАМКОВ, Б. И. ЗВАРСКИЙ, И. Н. КАЗАКОВ,
Л. Н. КАРЛИК, Б. Н. МОГИЛЬНИЦКИЙ

1



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

МОСКВА

БИОМЕДИЗ

1936

Титульный лист № 1 журнала "Проблемы эндокринологии", 1936 г.

медицинской науки, который занял среди различных дисциплин особое место. Эндокринология, выделившись из системы биологических и медицинских наук в отдельную специальность, остается вместе с тем существенной частью таких теоретических дисциплин, как физиология и биохимия, гистология, патоморфология и патофизиология, и почти всех клинических дисциплин".

В состав редколлегии нового журнала вошли ведущие эндокринологи страны: В. Г. Баранов, Е. А. Васюкова, В. П. Комиссаренко, С. М. Лейтес, С. В. Максимов, Б. Н. Могильницкий, Г. Т. Павлов, Д. М. Российский, А. М. Утевский, Н. А. Юдаев. Возглавил редколлегию О. В. Николаев, который позже был утвержден редактором журнала.

В составе редакционного совета активно работали Л. М. Гольбер, С. Г. Генес, В. Р. Клячко, Т. С. Сахацкая, Я. Х. Туракулов, И. Б. Хавин, а также ряд зарубежных ученых — И. Пенчев (Болгария), И. Харват (Чехословакия), Э. Эндреци (Венгрия), Ш. Милку (Румыния).

Первый номер журнала был полностью посвящен работе объединенной сессии Всесоюзного и Украинского институтов эндокринологии, состоявшейся в мае 1954 г. Открывали номер статьи Е. А. Васюковой "Итоги и перспективы развития эндокринологии в СССР" и Б. В. Алешина "Значение и место гормонов в интеграции организ-

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ и ГОРМОНОТЕРАПИИ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

О. В. НИКОЛАЕВ (зам. редактора)

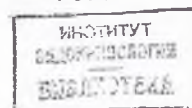
В. Г. БАРАНОВ, Е. А. ВАСЮКОВА, В. П. КОМИССАРЕНКО, С. М. ЛЕЙТЕС,
С. В. МАКСИМОВ, [Б. Н. МОГИЛЬНИЦКИЙ], Г. Т. ПАВЛОВ (секретарь),

[Д. М. РОССИЙСКИЙ], А. М. УТЕВСКИЙ, Н. А. ЮДАЕВ

1

ЯНВАРЬ — ФЕВРАЛЬ

ТОМ I



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ — 1955 — МОСКВА

Титульный лист № 1 журнала "Проблемы эндокринологии и гормонотерапии", 1955 г.

ма". В рубрике "Новости науки" был помещен обзор Н. А. Юдаева "Новый стероидный гормон коры надпочечников — альдостерон (электрокортин)". Также в № 1 журнала были опубликованы статьи по материалам докладов на сессии А. М. Утевского, В. Г. Баранова, О. В. Николаева, И. А. Эскина, И. Б. Хавина, С. М. Лейтеса, С. Г. Генеса и других видных ученых-эндокринологов.

Приказом Минздрава СССР от 20 сентября 1966 г. № 729 было изменено название журнала. Вместо "Проблемы эндокринологии и гормонотерапии" он стал называться "Проблемы эндокринологии". Этим же приказом акад. АМН СССР Н. А. Юдаев был утвержден главным редактором журнала. В состав редколлегии вошли В. Н. Бабичев, М. К. Крехова, Н. И. Лазарев, В. В. Меньшиков, Е. Б. Павлова, В. Б. Розен, А. П. Преображенский, Н. Т. Старкова, С. М. Лейтес.

В период руководства журналом Н. А. Юдаевым большое внимание в публикациях было уделено проблемам структуры и функции пептидных и сте-



Главный редактор журнала "Проблемы эндокринологии и гормонотерапии" с 1955 по 1965 г. проф. Олег Владимирович Николаев.



Главный редактор журнала "Проблемы эндокринологии" с 1966 по 1983 г. акад. АМН СССР Николай Алексеевич Юдаев.

роидных гормонов, а также исследованию нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих синтез гормональных пептидов. Широко публиковались исследования по механизму действия гормонов, гормональной рецепции, гипоталамической регуляции функции эндокринных желез.

В 1984 г., после кончины Н. А. Юдаева, на должность главного редактора журнала был назначен проф. В. П. Федотов, который старается сохранить традиции в руководстве журналом, поддерживать его научный авторитет. В этот период редколлегия журнала во главе с главным редактором, стремясь привлечь внимание практических врачей-эндокринологов, значительно расширяет публикации работ в разделе "Клиническая эндокринология", открывает новые разделы, такие как "В помощь практическому врачу", "Лекции", "Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях" и др.

На протяжении всего 50-летнего периода существования журнала сохранялся относительно стабильный состав его руководящего органа. Главными редакторами журнала были О. В. Николаев (с 1955 по 1965 г.), Н. А. Юдаев (с 1966 по 1983 г.), В. П. Федотов (с 1984 г. по настоящее время). Должность заместителя главного редактора последовательно занимали А. П. Преображенский (с 1955 по 1977 г.), В. П. Федотов (с 1977 по 1984 г.), Е. И. Марова (с 1984 по 1996 г.), Г. А. Герасимов (с 1996 по 1999 г.), В. А. Петеркова (с 1999 г. по настоящее время). Ответственными секретарями в различное время были Г. Т. Павлов (с 1955 по 1965 г.), В. Б. Розен (с 1966 по 1992 г.), Ю. А. Князев (с 1992 г. по настоящее время).

Начиная с 1967 г. и по сей день функции ведущей редакцией журнала безупречно выполняет Т. А. Кравченко (Т. А. Покровская). В настоящее время научное руководство журналом осуществляют 18 членов редколлегии.

Научное редактирование статей осуществляли высококвалифицированные представители клинической и экспериментальной эндокринологии: С. М. Лейтес, Е. И. Марова, Н. А. Зарубина, А. А. Булатов, М. К. Асрибекова, Е. Е. Макаровская. В настоящее время эту работу выполняют М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев, Е. И. Адамская.

Редакционная коллегия работала в постоянном контакте с учредителями и издателем журнала. Учредители (Минздрав СССР, затем Минздрав РФ и ЭНЦ РАМН) утверждали изменения в составе редколлегии и редакционного совета журнала, периодически заслушивали отчеты журнала.

Важное значение в жизни и развитии журнала принадлежит Институту эндокринологии (ныне — ГУ ЭНЦ РАМН). Весомая часть научных публикаций (особенно после распада СССР) исходит именно из этого учреждения. Особая роль в пропаганде научной продукции постоянно развивающегося ГУ ЭНЦ РАМН принадлежит его директору — акад. РАН и РАМН И. И. Дедову. В последние годы значительно улучшилось качество научных публикаций, исходящих из ГУ ЭНЦ РАМН (как следствие современной методической оснащенности, совершенствования кадровой политики, развития новых направлений исследований). Усилиями И. И. Дедова в стране появились родственные нашему журналу периодические издания — "Сахарный диабет" (главный редактор — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) и "Клиническая тиреоидология" (главный редактор — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко).

Директор издательства "Медицина" (ныне — ОАО «Издательство "Медицина"») акад. РАМН А. М. Сточик неизменно оказывал консультативную и техническую помощь журналу, у него всегда можно было получить поддержку в трудные периоды существования журнала.

Рубрикация журнала оставалась относительно постоянной на протяжении многих лет. Периодически помещались передовые статьи, отражающие

щие новейшие достижения в эндокринологии. Среди них статьи Ю. А. Панкова "Новые системы проведения сигналов в механизмах гормональной регуляции", И. И. Дедова и соавт. "Эндемический зоб. Проблемы и решения", И. Г. Акмаева "Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы", М. И. Балаболкина "Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом", В. И. Кандрора "Современные проблемы тиреоидологии", В. Н. Бабищева "Состояние и перспективы нейроэндокринных исследований в физиологии репродуктивной системы" и др. Клинический раздел журнала содержал оригинальные статьи, а также подразделы "В помощь практическому врачу" и "Заметки из практики". В разделе "Экспериментальная эндокринология" наряду с исследованиями вопросов гормональной регуляции и механизма действия гормонов уделялось внимание проблеме структурно-функциональных отношений в молекулах белковых и стероидных гормонов, разработке новых лекарственных препаратов, новых методов исследования. Периодически на страницах журнала помещались статьи под рубриками "Современные проблемы медицинской науки", "Суждения, мнения, гипотезы".

Регулярно публиковались рецензии на отечественные и зарубежные монографии. В разделе "Хроника" читатели журнала могли получить информацию о международных и отечественных конгрессах, съездах, симпозиумах, заседаниях Общества эндокринологов.

Популярностью у читателей журнала пользуется раздел "Обзоры", поскольку в этом разделе в концентрированной форме публикуются новейшие сведения об исследованиях во всех областях клинической и экспериментальной эндокринологии. В последние годы редколлегия журнала традиционно посвящает № 2 журнала целиком обзорным статьям.

Периодически среди отечественных эндокринологов возникали различные мнения по вопросам профилактики, диагностики, лечения, эпидемиологии различных эндокринопатий. Члены редколлегии журнала в таких случаях приходили к выводу о необходимости открыть дискуссию на страницах журнала. В дискуссию вовлекались ученые и врачи из различных регионов страны. В результате проведенных дискуссий достигалось определенное сближение взглядов разных групп специалистов по конкретным и проблемным вопросам эндокринологии.

В 1984—1986 гг. журналом проводилась широкая научная дискуссия по классификации сахарного диабета. В эти годы по дискутируемой проблеме было опубликовано 14 статей. С 1987 по 1989 г. проводилась еще одна дискуссия по проблеме "Эутиреоидная" гиперплазия щитовидной железы". В 2001 г. в № 4 журнала была открыта дискуссия о влиянии ухудшения экологической обстановки на характер клинического течения заболеваний щитовидной железы, появлении так называемых "смешанных" по этиологии и патогенезу тиреопатий, что, по мнению ряда специалистов, требовало пересмотра как классификации заболеваний, так и

соответствующей коррекции профилактических и лечебных мероприятий.

Дискуссию открыли статьи Э. П. Касаткиной "Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии" и В. В. Фадеева, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимова "Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу" и опубликованная в следующем номере журнала статья В. И. Кандрора "Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии". Дискуссия продолжалась на протяжении 2 лет, было опубликовано 13 статей. Редколлегия стремилась не только широко освещать на страницах журнала наиболее актуальные проблемы современной эндокринологии, но и максимально приблизить их к нуждам практических врачей с целью эффективного внедрения научных достижений в практику здравоохранения.

Необходимо отметить внимание, которое уделял журнал вопросам практического здравоохранения. Так, был опубликован цикл статей о необходимости возобновления производства йодированной соли с целью профилактики патологии щитовидной железы. В передовой статье И. И. Дедова и соавт. обсуждались "эндокринологические аспекты мониторинга и медицинской реабилитации населения контролируемых районов, пострадавших при аварии на ЧАЭС".

Материалы, публикуемые в журнале, включены в различные информационные издания (Biological Abstracts, Excerpta Medica, Index Medicus и многие другие). Статьи из журнала "Проблемы эндокринологии" выборочно публикуются журналом "Neuroscience and Behavioral Physiology".

С 1995 г. журнал является членом Европейской ассоциации научных редакторов (EASE) — неправительственной некоммерческой организации, насчитывающей 930 членов из 46 стран. Эта международная организация ставит своей целью содействие улучшению научных связей и помощь в совершенствовании редакционных и издательских процессов.

Финансовое положение журнала стабильно, он самоокупаем на протяжении всего периода существования. Лишь во время экономической нестабильности в стране (1990—1991 гг.), когда многие журналы закрывали за долги, редколлегия для покрытия дефицита вынуждена была прибегнуть к помощи спонсоров (фирмы "Эли Лилли", "Берингер Ингельхайм", "Гормон"). Особо следует отметить помощь со стороны правления Советского фонда милосердия и здоровья, председателем которого являлся член редколлегии нашего журнала проф. В. В. Меньшиков. Выделенные фондом средства позволили журналу преодолеть критический период.

Периодически редколлегия журнала отчитывалась перед вышестоящими руководящими инстанциями: на всесоюзных и всероссийских съездах эндокринологов, на Бюро президиума Ученого медицинского совета (УМС) Минздрава СССР, редакционной комиссии УМС, пленумах Всесоюзного и Всероссийского обществ эндокринологов.

Во всех случаях работу редколлегии журнала оценивали положительно. Кроме того, редколлегия

журнала регулярно отправляла планы и отчеты в Минздрав СССР и в издательство "Медицина".

На протяжении многих лет наш журнал был единственным периодическим изданием, целиком посвященным эндокринологической тематике. До распада СССР источниками публикаций были все регионы страны, где в той или иной мере проводили исследования в области клинической и экспериментальной эндокринологии. Помимо Москвы, большое количество публикаций поступало из Украины и Узбекистана, где функционировали республиканские институты эндокринологии, и из Литвы, где был организован филиал Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (дир. — проф. Ю. К. Данис). Активно публиковались на страницах журнала авторы из Казахстана, Белоруссии, Закавказья, а также городов Поволжья, Урала, Сибири.

Несмотря на то что бывшие союзные республики сейчас стали самостоятельными государствами, в редакцию журнала по-прежнему продолжает поступать научная информация из этих стран. Журнал публиковал также статьи из ближнего и дальнего зарубежья (Венгрия, Польша, Япония, Германия, Куба, Болгария). Редакция журнала поддерживает постоянную связь с авторами статей. Важную роль в контактах с авторами и читателями журнала на протяжении многих лет осуществляет зав. редакцией журнала Т. А. Кравченко. Периодически члены редколлегии и редсовета проводили читательские конференции в различных городах страны.

В свое время (1986 г.) в региональные отделения Общества эндокринологов был направлен отчет журнала с просьбой дать оценку работе редколлегии за последние годы и высказать свои пожелания. Были получены протоколы заседаний обществ эндокринологов из 36 регионов страны. Во всех без исключения протоколах была дана положительная оценка журналу. Среди пожеланий наиболее часто отмечалась рекомендация расширить раздел "Клиническая эндокринология", больше печатать статей в разделах "В помощь практическому врачу" и "Заметки из практики", что вполне объяснимо, поскольку членами обществ эндокринологов являются врачи-эндокринологи. Среди других пожеланий было предложено и дальше проводить дискуссии

по наиболее актуальным вопросам клинической эндокринологии, публиковать лекции для практических врачей, освещать вопросы экологической эндокринологии, знакомить читателей журнала с новыми методами обследования больных и новыми лечебными препаратами. Положительную оценку получил раздел "Экспериментальная эндокринология". Рекомендовалось больше печатать обзорных статей. Большинство пожеланий редколлегии постаралась воплотить в жизнь.

Редколлегия журнала постоянно работает над качеством публикаций. Периодически в соответствии с рекомендациями EASE печатаются правила оформления рукописей. Они разработаны с учетом "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы", составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов. В частности, если в статье содержится описание экспериментов на человеке, авторы должны указать, соответствовала ли их процедура Хельсинской декларации. Исследования на животных должны соответствовать "Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденным приказом Минздрава СССР.

Вниманию авторов статей предлагаются подробные требования к иллюстрациям, представленным на магнитных носителях. Унифицированы требования к методам статистического анализа.

На страницах журнала размещают рекламу своих препаратов и медицинской техники многие фирмы. По договоренности с рекламодателями эти материалы часто сопровождаются статьями, характеризующими особенности этих новых медицинских препаратов, демонстрирующими результаты клинического применения и специфики их действия. Такого рода статьи выходят из ведущих эндокринологических центров страны, они способствуют ориентации клиницистов-эндокринологов в постоянно увеличивающемся количестве препаратов на мировом рынке.

Редакционная коллегия намерена и далее повышать научное и информативное качество публикуемых материалов, укреплять контакты с авторами статей и читателями журнала, способствовать совершенствованию обеих сторон "научно-практического" статуса журнала.

◆ ОБЗОРЫ

© Д. Е. КОЛОДА, В. В. ФАДЕЕВ, 2005

УДК 616.441-008.61-078.33

Д. Е. Колода, В. В. Фадеев

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА—БАЗЕДОВА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

История вопроса

В 1956 г. D. Adams и H. Purves впервые обнаружили в сыворотке пациентов с болезнью Грейвса—Базедова (БГБ, диффузный токсический зоб) фактор, который стимулировал щитовидную железу, однако отличался по структуре от тиреотропного гормона (ТТГ). Суть их опыта состояла в том, что введение сыворотки пациентов с БГБ морским свинкам приводило к увеличению захвата радиоактивного йода щитовидной железой. Длительность действия обнаруженного фактора была больше, чем у ТТГ, в связи с чем он был назван LATS (англ. Long-acting thyroid stimulator — длительно действующий стимулятор щитовидной железы) [2]. J. McKenzie модифицировал этот опыт, предложив использовать мышей [43]. LATS начал рассматриваться как причина тиреотоксикоза при БГБ, а "метод McKenzie" определения LATS оставался методом выбора до начала 70-х годов XX века.

В 1964 г. выяснилось, что LATS относится к фракции IgG [35, 44]. Позднее LATS станет известен как TSI (англ. Thyroid stimulating immunoglobulins — иммуноглобулины, стимулирующие щитовидную железу) и TSAb (англ. Thyroid stimulating antibodies — антитела, стимулирующие щитовидную железу). Кроме того, оказалось, что LATS может быть адсорбирован экстрактом человеческой тиреоидной ткани [35]. Данное наблюдение позволило модернизировать "метод McKenzie", обладавший сравнительно низкой чувствительностью, и в дальнейшем разработать так называемый метод "LATS-protector" [3]. Этот метод компенсировал использование гетерологичного человеческого иммуноглобулина в опытах на мышах. В начале 70-х годов было показано, что сыворотка с LATS-протектором стимулирует функцию щитовидной железы человека *in vitro* [65] и *in vivo* [4]. В последнем исследовании D. Adams и соавт. сами себе вводили сыворотку от пациентов с БГБ, предварительно приняв внутрь радиоактивный йод.

В 1966 г. на мембране тироцита был обнаружен рецептор ТТГ (рТТГ) [55] и с этого момента началось его интенсивное изучение. В 1970 г. исследования показали, что LATS имитирует действие ТТГ, активируя аденилатциклазу, связанную с его рецептором [26, 37]. В 1973 г. Т. Опауа и соавт. инкубировали тонкие срезы человеческой щитовидной железы с сыворотками от пациентов с БГБ и оценивали формирование внутриклеточных коллоидных капель и накопление цАМФ [51]. Это изме-

рение цАМФ в тироцитах заложило основу для сегодняшних биологических методов *in vitro*, использующих культуры клеток щитовидной железы для обнаружения антител к рТТГ.

Применение срезов щитовидной железы человека стало одним из существенных недостатков метода, поэтому в 1976 г. вместо них было предложено использовать монослойные культуры тироцитов [58]. Человеческие тироциты сохраняли при низкой температуре, а затем инкубировали в бессольевой среде, что позволило значительно увеличить чувствительность метода [22, 27, 59, 72]. С помощью данной методики было показано, что динамика TSI может являться критерием эффективности лечения БГБ [1]. Позднее метод упростили, используя свиные тироциты и преципитацию антител на полиэтиленгликоле [28], но метод оставался недостаточно чувствительным.

Более успешным стало применение для определения TSAb культивированной линии тироцитов крысы (FRTL-5) [6, 74]. Исследования TSAb с помощью FRTL-5 обладали большей чувствительностью, чем TBI-исследования [29].

В то же время оказалось, что антитела, связывающиеся с рТТГ, могут не только стимулировать активность щитовидной железы, но и блокировать ее. В сыворотке некоторых пациентов с БГБ были обнаружены антитела, которые ингибировали активацию аденилатциклазной системы ТТГ [12, 24, 41, 52]. Эти антитела были названы TBAb или TSAAb (англ. TSH stimulation blocking antibodies — антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию).

В 1974 г. B. Rees Smith и R. Hall [61], а также S. Manley и соавт. [40] независимо друг от друга продемонстрировали, что TSAb конкурируют с ТТГ за связывание с его рецептором на мембранах тироцитов. Позднее B. Rees Smith и R. Hall описали радиорецепторный метод, основанный на конкурентном ингибировании связывания ТТГ, меченного ¹²⁵I, с рТТГ [62]. Благодаря своей относительной простоте данный метод — TBI (англ. TSH-binding inhibition — ингибирование связывания ТТГ) — был впоследствии принят множеством специалистов, а антитела, обнаруженные этим методом, были обозначены как TBII (англ. TSH-binding inhibitor immunoglobulins — иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ). Дальнейшие модификации и экономическая целесообразность сделали на сегодняшний день это исследование методом выбора для определения антител к рТТГ в большинстве клинических лабораторий.

В начале 80-х годов несколько исследователей обнаружили существование особой группы антител к рТТГ — TGAb (англ. — thyroid growth antibodies — антител, стимулирующих рост щитовидной железы) [11, 79]. Однако сейчас большинство ученых относят TGAb к группе TSAb [60].

Классификация антител к рТТГ

В настоящее время все антитела, имеющие сродство к рТТГ, принято обозначать как TRAb (англ. — thyroid receptor antibodies — антитела к рТТГ). Существует несколько вариантов классификаций TRAb, однако наиболее простой и логичной выглядит классификация, в которой выделяют только 2 группы антител к рТТГ [60]: TSAb — антитела, стимулирующие щитовидную железу; TSBAb — антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию щитовидной железы.

Данная классификация основана на влиянии, которое оказывают антитела на рТТГ и щитовидную железу в целом. TSAb стимулируют рТТГ, запуская аденилатциклазную (активируется аденилатциклаза) и инозитолфосфатную (активируется фосфолипаза A2) системы [10]. Продукция цАМФ увеличивается, далее повышается поглощение йода и синтез тиреоглобулина — так запускается механизм развития тиреотоксикоза. Одновременно происходит увеличение объема щитовидной железы. Выработка TSAb является причиной возникновения БГБ. TSBAb связываются с рТТГ, однако не оказывают при этом стимулирующего действия. Результатом этого является нарушение взаимодействия ТТГ со своим рецептором. Таким образом, в тироцитах снижается выработка цАМФ. Образование TSBAb является причиной развития некоторых случаев гипотиреоза. Существование других групп антител (TGAb, нейтральные антитела) окончательно не доказано и требует дальнейшего изучения.

Выделение группы TBII (иммуноглобулинов, ингибирующих связывание ТТГ) связано с использованием метода ТВИ. Данный метод выявляет антитела к рТТГ независимо от их функционального действия, поэтому в качестве TBII могут выступать и TSAb, и TSBAb, и сумма этих антител.

Современные методики определения антител к рТТГ

На сегодняшний день определение антител к рТТГ проводят двумя принципиально различными способами (см. таблицу).

Вышеупомянутая клеточная линия тироцитов крысы (FRTL-5) содержит крысиный рТТГ, гетерологичный для человека. Именно это стало при-

Методы определения антител к рТТГ

Методы	Принцип метода	Выделяемые группы антител
Биологические методы in vitro	Исследование функционального взаимодействия антител с рТТГ	TSAb и TBAb
ТВИ	Исследование конкурентного ингибирования антителами связывания меченого ТТГ с рТТГ	TBII

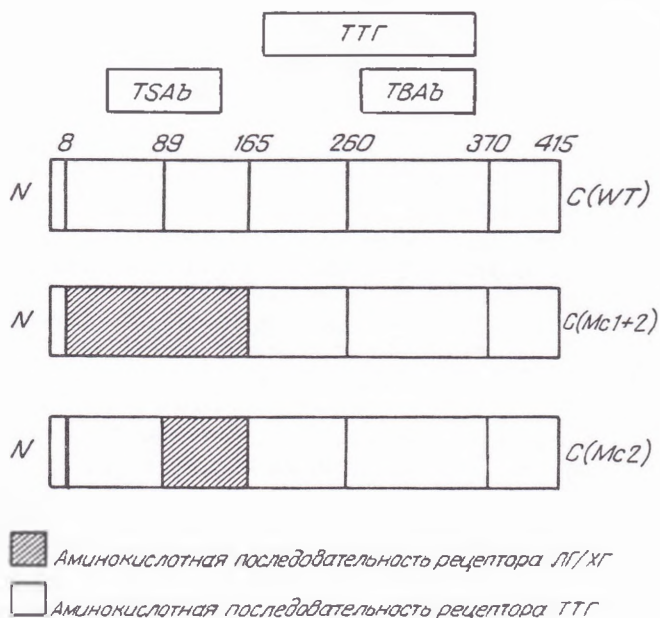
чиной разработки новой клеточной линии СНО (англ. — chinese hamster ovary — яичник китайского хомячка), экспрессирующей рекомбинантный человеческий рТТГ [39, 46, 75]. Считается, что среди биологических методов применение клеточных линий СНО обладает наибольшими перспективами для использования в клинической практике [20, 53, 63]. Метод основан на количественном определении содержания цАМФ с помощью РИА в ответ на взаимодействие с антителами к рТТГ. Он позволяет дифференцировать TSAb и TBAb. По чувствительности метод значительно превосходит как биологические методы с использованием FRTL-5 [31, 75], так и ТВИ-тесты 1-го поколения [13, 25, 48, 75]. Данный метод достаточно трудоемкий и занимает много времени, однако он считается "золотым стандартом" для исследования антител к рТТГ [60].

С целью упростить проведение исследования в генотип клеточных линий СНО был встроен ген цАМФ-зависимого фермента люциферазы. Увеличение аденилатциклазной активности клетки в результате взаимодействия с клеткой TSAb приводит к активизации люциферазы и образованию люциферина, обладающего свойством люминесцировать. Таким образом, содержание цАМФ возможно определить с помощью люцинометра [14, 78].

Определенный интерес вызывают исследования, изучавшие эпитопы взаимодействия рТТГ с самим ТТГ, TSAb и TBAb. Для этого были получены клетки-химеры СНО, в которых определенные участки человеческого рТТГ были заменены на гомологичные участки рецептора ЛГ/ХГ (лютеинизирующий гормон/хорионический гонадотропин). В результате выделено 2 клона химер: Mc1 + 2 (заменены аминокислотные участки 8—165) и Mc2 (заменены аминокислотные участки 90—165). Проведенные исследования показали, что взаимодействие TSAb с обыкновенным человеческим рТТГ (WT — wild type TSH-R) происходит преимущественно в области N-конца (участки 30—165), а ТТГ и TBAb — в области C-конца [5, 21, 34, 50, 67]. При использовании химер Mc1 + 2 и Mc2 активность TSAb снижается в отличие от ТТГ и TBAb, активность которых сохраняется [32, 33, 68] (рис. 1). Однако, помимо главного эпитопа связывания TSAb, существуют "минорные" эпитопы, расположенные за пределами N-конца, благодаря которым TSAb распознается химерами Mc1 + 2 и Mc2 в 13—22% сывороток пациентов с БГБ [32]. Наличие эпитопной гетерогенности TSAb может служить прогностическим критерием течения БГБ (см. далее). Эпитопная гетерогенность обнаружена и для TBAb [18].

Тем не менее в большинстве клинических лабораторий наиболее широко используются ТВИ-тесты в силу своей простоты и сопоставимой информативности. Радиорецепторный метод ТВИ требует использования 2 основных компонентов: рецептора ТТГ и самого ТТГ, меченого ^{125}I . В связи с тем что определенная часть антител к рТТГ является видоспецифичной, использование в системе человеческого рТТГ наиболее предпочтительно для исследования.

Ткань человеческой щитовидной железы труднодоступна, поэтому в качестве альтернативы ранее применяли растворенный свиной рТТГ [19, 62,



Тип рТТГ	ТТГ	TSAb	TBAb
WT	+	+	+
MC 1+2	+	-	-
MC2	+	-	-

Рис. 1. Эпитопы взаимодействия рецептора ТТГ с самим ТТГ, TSAb и TBAb (по M. Gupta [20] в модификации). Объяснения в тексте.

66]. В качестве ^{125}I -меченного лиганда лучше всего подошел очищенный бычий ТТГ, который обладает большей биологической активностью, чем человеческий ТТГ. Относительно низкая стоимость (по сравнению с биологическими методами) сделала ТВИ-тесты 1-го поколения широко распространенными в клинической практике, но они обладают рядом недостатков: не дифференцируются TSAb и TBAb; используется гетерологичный рТТГ (свиной); чувствительность меньше, чем у биологических методов [13, 25, 29, 48, 80]; результаты недостаточно коррелируют с активностью TSAb и данными клиники [20].

По данным различных исследований, около 10% пациентов с клинически явной БГБ имели отрицательные результаты при определении антител к рТТГ с помощью ТВИ-тестов 1-го поколения [23, 30]. Возможной причиной было использование гетерологичного свиного рТТГ, поэтому уже в конце 80-х годов появились первые работы, посвященные разработке клеточных линий СНО, экспрессирующих человеческий рТТГ, и их возможному применению для определения антител к рТТГ [38, 49, 54, 57]. Были разработаны линии клеток СНО, продуцирующие различное количество рецепторов к ТТГ: $\sim 2 \cdot 10^6$ рецепторов на 1 клетку для ТВИ-тестов с использованием растворенных рецепторов и $\sim 16 \cdot 10^3$ рецепторов на 1 клетку для ТВИ-тестов с использованием цельных клеток [8, 16, 25].

В 1999 г. начали применять ТВИ-тесты 2-го поколения: западногерманская фирма "B. R. A. H. M. S. Diagnostica" выпустила радиорецепторную тест-систему "DYNtest TRAKhuman" (рис. 2). В данной технологии используют человеческий рТТГ (экспрессируемый клеточной линией K562 leukemia), моноклональные антитела и специальные цилиндры из полистирола (coated tubes). Моноклональные антитела выстилают цилиндры, с их помощью фиксируются рецепторы ТТГ. Моноклональные антитела не препятствуют связыванию рТТГ ни с ТТГ, ни с ТВИ [9]. ТВИ-тесты 2-го поколения существуют в двух вариантах: бычий ТТГ метят либо радиоактивным ^{125}I , либо хемилюминесцентным эфиром акридина. Преимущества ТВИ-тестов 2-го поколения следующее: используется человеческий рТТГ; чувствительность выше, чем у ТВИ-тестов 1-го поколения [9, 17, 64, 79], и практически такая же, как у биологических методов [42]; специфичность приближается к 100% [9, 17, 64].

Клинические аспекты определения антител к рТТГ

Исследование антител к рТТГ используют в клинической практике для решения 2 задач: проведения дифференциальной диагностики между БГБ и другими заболеваниями, протекающими с синдромом тиреотоксикоза (прежде всего функциональной автономией щитовидной железы) и оценки вероятности развития рецидива/ремиссии у пациентов с БГБ, получающих длительную терапию тиреостатиками.

Антитела к рТТГ специфичны для БГБ. На момент диагноза ТВИ можно обнаружить у 75–96% больных (с помощью ТВИ-тестов 1-го поколения), а TSAb — у 85–100%. Среди здорового населения их регистрируют в 1–2% случаев [9, 69]. ТВИ-тесты 2-го поколения определяют ТВИ более, чем у 98% пациентов с БГБ [9, 42]. О наличии антител к рТТГ при других заболеваниях щитовидной железы в литературе имеются достаточно противоречивые данные. Так, при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) антитела к рТТГ определяли в 6% [71] и 60% случаев [7].

Наиболее актуальной клинической проблемой является дифференциальная диагностика болезни Грейвса и функциональной автономии (ФА) щитовидной железы, которая в йоддефицитных регионах не уступает по распространенности БГБ в ряду заболеваний, протекающих со стойким тиреоток-

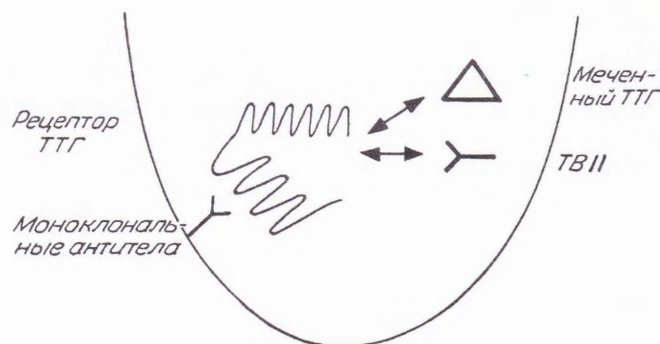


Рис. 2. Принципиальная схема ТВИ-метода 2-го поколения с использованием технологии "coated-tubes". Объяснения в тексте.

сикозом [36]. Подходы же к лечению этих двух заболеваний принципиально различаются — эффективность от длительной (18—24 мес) консервативной тиреостатической терапии можно ожидать только в отдельных группах пациентов с болезнью Грейвса и никогда при ФА. При ФА щитовидной железы антитела к рТТГ практически всегда отсутствуют. В настоящее время для проведения дифференциальной диагностики между ФА и БГБ наиболее целесообразно использовать ТВІ-тесты 2-го поколения.

Н. Wallaschofski и соавт. изучали сыворотки 21 пациента с диагнозом многоузловатого токсического зоба (МТЗ), у которых с помощью ТВІ-тестов 1-го поколения не были выявлены ТВІІ. При исследовании уровня ТВІІ с помощью ТВІ-тестов 2-го поколения и уровня ТSAb с помощью клеточной линии СНО (JP 26) было показано, что 11 (52%) из 21 пробы оказались ТSAb-положительными, 10 из этих 11 проб к тому же оказались ТВІІ-положительными, а 1 имела пограничный результат. Авторы сделали заключение о том, что эти 11 пациентов, несмотря на наличие многоузловатого зоба, имели БГБ [77].

I. Pedersen и соавт. обследовали больных с впервые выявленным тиреотоксикозом. 106 пациентам был поставлен диагноз БГБ, 94 — МТЗ. Антитела к рТТГ оценивали с помощью ТВІ-тестов 1-го и 2-го поколения. Среди больных с исходно поставленным диагнозом БГБ ТВІІ были выявлены у 67,9% (ТВІ-тесты 1-го поколения) и 95,3% (ТВІ-тесты 2-го поколения). Среди больных с диагнозом МТЗ ТВІІ были выявлены у 9% (ТВІ-тесты 1-го поколения) и 17% (ТВІ-тесты 2-го поколения). В группах больных с МТЗ с наличием или отсутствием ТВІІ по результатам ТВІ-тестов 2-го поколения объем щитовидной железы и число узлов по данным УЗИ не различались. Наличие ТВІІ у значительной части больных с МТЗ (17%) авторы объясняют возможным развитием БГБ на фоне предсуществующего многоузловатого зоба [56].

J. Meller и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое включили 32 пациента с диагнозом диссеминированной ФА (вариант ФА, при котором в щитовидной железе отсутствуют "горячие" узлы, а гиперпродукция тиреоидных гормонов осуществляется рассредоточенными по всей железе автономными тироцитами) на основании обнаружения у них манифестного/субклинического тиреотоксикоза, отрицательных результатов ТВІ-тестов 1-го поколения и отсутствия эндокринной офтальмопатии. 5 больных получили хирургическое лечение до повторного исследования и 1 больной — после; 4 пациента прошли курс терапии радиоактивным йодом, 10 больных принимали тиреостатики, а 13 оставшимся лечение не проводили. На момент повторного исследования антител к рТТГ у 12 пациентов был эутиреоз, у 12 — субклинический тиреотоксикоз, а у 8 — манифестный. В результате с помощью ТВІ-тестов 2-го поколения у 7 (22%) из 32 больных были выявлены ТВІІ, что позволило авторам сделать вывод о наличии у этих больных БГБ, а не ФА [45].

Результаты приведенных выше исследований свидетельствуют, во-первых, о том, что дифферен-

циальная диагностика БГБ и ФА, которая базируется только на клинических данных (наличие или отсутствие узловых образований и/или эндокринной офтальмопатии и др.), обладает недостаточной чувствительностью по сравнению с обследованием, включающим в себя оценку уровня ТВІІ, а во-вторых, о большей чувствительности ТВІ-тестов 2-го поколения.

Определение антител к рТТГ может использоваться для оценки вероятности развития рецидива/ремиссии у пациентов с БГБ, получающих терапию тиреостатиками. Теоретически в качестве прогностического критерия могут выступать уровень антител перед началом лечения, изменения уровня антител в процессе антитиреоидной терапии или наличие антител в конце лечения. Согласно мнению большинства исследователей, уровни ТВІІ и ТSAb перед началом антитиреоидной терапии плохо коррелируют с частотой рецидивов после окончания лечения [42, 47, 53, 63, 73].

Тем не менее P. Vitti и соавт. показали, что частота рецидивов после антитиреоидной терапии зависит от уровня антител к рТТГ на момент постановки диагноза, а также от возраста и размера зоба. Исследовали сыворотки 306 пациентов с БГБ, принимавших тиреостатики. У 194 (63,4%) из них в течение 3 лет после окончания лечения развился рецидив заболевания. Рецидивы наблюдались у 40 (85%) из 47 больных с высоким уровнем ТВІІ (> 30 Ед/л) и у 54 (53%) из 101 больного с низким уровнем ТВІІ (≤ 30 Ед/л). Ремиссия чаще наблюдалась у пациентов с низким уровнем ТВІІ (≤ 30 Ед/л) и меньшим объемом щитовидной железы (≤ 40 мл), чем у пациентов с высоким уровнем ТВІІ (> 30 Ед/л) и большим объемом щитовидной железы (> 40 мл) — в 43,3 и 9% случаев соответственно. В группе больных старше 40 лет с низким уровнем ТВІІ (≤ 30 Ед/л) и объемом щитовидной железы < 40 мл частота ремиссии достигала 80% [76].

Исследование эпителий взаимодействия ТSAb с рТТГ также может использоваться для прогноза перед началом лечения и во время него. W. Kim и соавт. показали, что пациенты с эпителий гетерогенностью ТSAb достигают эутиреоидного состояния быстрее и при использовании меньших доз тиреостатиков по сравнению с больными, у которых вырабатываются ТSAb, связывающиеся лишь с главным эпителий рТТГ [32, 33].

Для оценки вероятности развития рецидива/ремиссии проводятся исследования, анализирующие динамику уровня антител к рТТГ у пациентов, получающих терапию тиреостатиками. V. Michelangelo и соавт. изучали сыворотки 85 пациентов с БГБ, которым был назначен курс антитиреоидных препаратов. Средняя продолжительность лечения составила 18 мес (12—20 мес), средняя продолжительность наблюдения после окончания лечения — 30 мес (15 мес—5 лет). Критерием стойкой ремиссии заболевания было эутиреоидное состояние на протяжении как минимум 15 мес. Уровни ТВІІ и ТSAb оценивали перед началом лечения, через 6, 12 и 18 мес после его начала. Из 85 пациентов только 39 (46%) достигли стойкой ремиссии, а у 46 (54%) развился рецидив. Средние первоначальные уровни ТВІІ и ТSAb в группе пациентов с рецидивом

(для ТВІІ — 40 Ед/л в диапазоне от 4 до 77 Ед/л) были заметно выше, чем средние уровни ТВІІ и ТSAb перед началом лечения в группе пациентов, достигших ремиссии (для ТВІІ — 56 Ед/л в диапазоне от 8 до 90 Ед/л). Однако только у 19 (68%) из 29 пациентов с первоначальным уровнем ТВІІ > 60 Ед/л развился рецидив. Авторы отмечают важную особенность динамики уровня антител к рТТГ в процессе лечения: у пациентов, достигших стойкой ремиссии, уровни ТВІІ и ТSAb неуклонно снижались на протяжении как минимум 12 мес, тогда как у больных с возникшим рецидивом с 6-го по 12-й месяц лечения уровни антител практически не изменялись. Если уровень ТВІІ снижался до контрольной отметки в течение первых 12 мес терапии, то вероятность достижения стойкой ремиссии составляла 73% [47].

N. Takasu и соавт. провели исследование уровня ТSAb и ТВІІ в сыворотках 58 пациентов с БГБ, получавших терапию тиреостатиками. Уровень антител оценивали до, во время лечения и после окончания терапии. В результате проведенного лечения у 52 пациентов ТSAb и ТВІІ перестали определяться в диагностических титрах, а у 6 больных уровни ТSAb и ТВІІ остались высокими. Различий в первоначальных уровнях ТSAb и ТВІІ у пациентов 1-й и 2-й групп не обнаружено. 39 из 52 больных 1-й группы достигли стойкой ремиссии (больше 1 года), тогда как у всех 6 пациентов 2-й группы после окончания лечения развился рецидив. У 44 пациентов 1-й группы уровни ТSAb и ТВІІ во время лечения снижались планомерно (подгруппа 1А), а у остальных 8 больных динамика уровней антител носила сложный характер (подгруппа 1Б). В подгруппе 1А ремиссии достигли 36 (82%) из 44 больных, а в подгруппе 1Б — только 3 (37%) из 8. Авторы делают вывод о том, что планомерное снижение уровней ТSAb и ТВІІ значительно чаще обеспечивает ремиссию, тогда как сложные изменения уровней антител, даже приводящие к их исчезновению, существенно увеличивают возможность рецидива [70].

Вместе с тем наиболее значимым считается определение антител к рТТГ в конце лечения. Считается, что наличие антител к рТТГ после окончания анти tireоидной терапии несет почти 90% риск развития рецидива в течение последующих 3 лет. Однако у оставшихся 10% пациентов рецидив не развивается. Отсутствие антител к рТТГ в конце лечения имеет небольшую прогностическую ценность, поскольку болезнь рецидивирует у 25–40% таких пациентов [15, 53, 63, 73, 76].

Внедрение в клиническую практику высокочувствительных ТВІ-тестов 2-го поколения, судя по всему, существенно не увеличило точность прогноза. Так, D. Maugendre и С. Massart с помощью ТВІ-тестов 2-го поколения проводили исследование сывороток 140 пациентов с впервые выявленной БГБ. На момент постановки диагноза ТВІІ были выявлены у 138 (98,6%) из 140 пациентов. После проведения 18-месячного курса лечения тиреостатиками ТВІІ были обнаружены у 48 (34%) из 140 больных. В течение 3 лет после окончания лечения рецидив развился у 60 (43%) пациентов и соответственно 80 (57%) пациентов достигли стойкой ре-

миссии. Среди пациентов с рецидивом на момент окончания лечения ТВІІ регистрировались у 36 (60%) из 60 больных, а среди пациентов, достигших 3-летней ремиссии, — лишь у 12 (15%) из 80. У 92 пациентов после окончания лечения ТВІІ не выявлялись, однако у 24 (26%) из них развился рецидив [42].

T. Zimmermann-Belsing и соавт. изучали сыворотки 129 пациентов с впервые выявленной БГБ, прошедших курс терапии тиреостатиками. После окончания лечения с помощью ТВІ-тестов 2-го поколения сыворотки исследовали на наличие ТВІІ. В течение 2 лет рецидив заболевания наблюдался у 58 пациентов. При использовании точки разделения, равной 1,5 МЕ/л, выявление ТВІІ несло 55% риск развития рецидива, а при использовании точки разделения 1 МЕ/л — 49% риск. У лиц, не имевших ТВІІ в диагностическом титре после окончания анти tireоидной терапии, рецидив развивался в 62 и 60% случаев соответственно [80].

Выводы

1. Радиорецепторный метод ТВІ в силу своей простоты, относительно низкой стоимости и сопоставимой с биологическими методами информативности в клинической практике является наиболее предпочтительным для определения антител к рТТГ.

2. ТВІ-тесты 2-го поколения обладают большей чувствительностью, чем ТВІ-тесты 1-го поколения, и почти 100% специфичностью.

3. Дифференциальная диагностика БГБ и ФА щитовидной железы должна проводиться с учетом уровня ТВІІ, определенного с помощью ТВІ-тестов 2-го поколения.

4. На сегодняшний день в литературе имеются противоречивые данные в отношении определения уровня антител к рТТГ с целью оценки вероятности развития ремиссии/рецидива БГБ после терапии тиреостатиками. Поскольку прогностическая ценность выявления антител к рТТГ в диагностическом титре окончательно не определена, результаты данного теста надо интерпретировать в совокупности с результатами других диагностических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халангом Н. Д. Антитела, взаимодействующие с рецептором тиреотропного гормона при диффузном токсическом зобе: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1990.
2. Adams D. D., Purves H. D. // Proc. Univ. Otago Med. Sch. — 1956. — Vol. 34. — P. 11–12.
3. Adams D. D., Kennedy T. H. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1967. — Vol. 27. — P. 173–177.
4. Adams D. D., Fastier F. N., Howie J. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39. — P. 826–832.
5. Akamizu T., Inoue D., Kosugi S. et al. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 43–48.
6. Ambesi-Impombato F. S., Parks L. A. M., Coon H. G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1980. — Vol. 77. — P. 3455–3459.
7. Cho B. Y., Kim W. B., Chung J. H. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1995. — Vol. 43. — P. 465–471.
8. Costagliola S., Swillens S., Naccoli P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 1540–1544.
9. Costagliola S., Morgenthaler N. G., Hoermann R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 90–97.
10. Di Cerbo A., Di Paola R., Menzaghi C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3283–3292.

11. Drexhage H. A., Bottazzo G. F., Doniach D. et al. // *Lancet*. — 1980. — Vol. 2. — P. 287–292.
12. Endo K., Kasagi K., Konishi J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1978. — Vol. 46. — P. 734–739.
13. Endo T., Ohmori M., Ikeda M. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1992. — Vol. 186. — P. 1391–1396.
14. Evans C., Morgenthaler N. G., Lee S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 374–377.
15. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — P. 98–102.
16. Filetti S., Foti D., Costante G., Rapoport B. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72. — P. 1096–1101.
17. Giovanella L., Ceriani L., Garancini S. // *Quart. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 45. — P. 115–119.
18. Grasso Y. Z., Kim M. R., Faiman C. et al. // *Thyroid*. — 1999. — Vol. 9. — P. 531–537.
19. Gupta M. K. // *Autoimmune Diseases: Clinical Considerations and Laboratory Testing, Clinics in Laboratory Medicine* / Ed. S. D. Deodhar. — Philadelphia, 1988. — Vol. 8, N 2. — P. 303–323.
20. Gupta M. K. // *Clin. Chim. Acta*. — 2000. — Vol. 293. — P. 1–29.
21. Hidaka A., Ban T., Panesar N. S. et al. // *Thyroid*. — 1994. — Vol. 4. — P. 447–457.
22. Hinds W. E., Takai N., Rapoport B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1981. — Vol. 52. — P. 1204–1210.
23. Ilicki A., Gamstedt A., Karlsson F. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 1090–1094.
24. Irvine W. J., Lambert B.-A., Cullen D. R., Gordin R. // *J. Clin. Lab. Immunol.* — 1979. — Vol. 2. — P. 349–354.
25. Kakinuma A., Chazenbalk G. D., Jaume J. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2129–2134.
26. Kaneko T., Zor U., Field J. B. // *Metabolism*. — 1970. — Vol. 19. — P. 430–438.
27. Kasagi K., Konishi J., Iida Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 54. — P. 108–114.
28. Kasagi K., Konishi J., Arai K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62. — P. 855–862.
29. Kasagi K., Hatabu H., Tokuda Y. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1988. — Vol. 117. — P. 365–372.
30. Kawai K., Tamai H., Matsubayashi S. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43. — P. 551–556.
31. Kim M. R., Faiman C., Hoogwerf B. J., Gupta M. K. // *Endocr. Pract.* — 1997. — Vol. 3. — P. 337–343.
32. Kim W. B., Cho B. Y., Park H. Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1758–1767.
33. Kim W. B., Chung H. K., Lee H. K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 1953–1959.
34. Kosugi S., Ban T., Kohn L. D. // *Mol. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 7. — P. 114–130.
35. Kriss J. P., Pleshakov V., Chien J. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1964. — Vol. 24. — P. 1005–1028.
36. Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 765–769.
37. Levey G. S., Pastan I. // *Life Sci.* — 1970. — Vol. 9. — P. 67–73.
38. Libert F., Lefort A., Gerard C. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 165. — P. 1250–1255.
39. Ludgate M., Perret J., Parmentier M. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 73. — P. R13–R18.
40. Manley S. W., Bourke J. R., Hawker R. W. // *J. Endocrinol.* — 1974. — Vol. 61. — P. 437–445.
41. Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 303. — P. 738–741.
42. Maugendre D., Massart C. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2001. — Vol. 54, N 1. — P. 89–96.
43. McKenzie J. M. // *Endocrinology*. — 1958. — Vol. 63. — P. 372–382.
44. Meek J. C., Jones A. E., Lewis U. J., Vanderlaan W. P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1964. — Vol. 52. — P. 342–349.
45. Meller J., Jauho A., Hufner M. et al. // *Thyroid*. — 2000. — Vol. 10, N 12. — P. 1073–1079.
46. Michelangeli V. P., Munro D. S., Poon C. W. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 1994. — Vol. 40. — P. 645–652.
47. Michelangeli V. P., Poon C. W., Taft J. et al. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8. — P. 119–124.
48. Murakami M., Miyashita K., Kakizaki S. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 133. — P. 80–86.
49. Nagayama Y., Kaufman K. D., Seto P., Rapoport B. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 165. — P. 1184–1190.
50. Nagayama Y., Wadsworth H. L., Russo D. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 88. — P. 336–340.
51. Onaya T., Kotani K., Yamada T., Ochi Y. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1973. — Vol. 36. — P. 859–866.
52. Orgiazzi J., Williams D. E., Chopra I. J., Solomon D. H. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1976. — Vol. 42. — P. 341–354.
53. Orgiazzi J. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2000. — Vol. 29, N 2. — P. 339–355.
54. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C. et al. // *Science*. — 1989. — Vol. 246. — P. 1620–1622.
55. Pastan I., Roth J., Macchia V. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1966. — Vol. 56. — P. 1802–1809.
56. Pedersen I. B., Knudsen N., Perrild H. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 381–390.
57. Perret J., Ludgate M., Libert F. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 171. — P. 1044–1050.
58. Rapoport B. // *Endocrinology*. — 1976. — Vol. 98. — P. 1189–1197.
59. Rapoport B., Greenspan F. S., Filetti S., Pepitone M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1984. — Vol. 58. — P. 332–338.
60. Rapoport B., Chazenbalk G., Jaume J. C., McLachlan S. M. // *Endocr. Rev.* — 1998. — Vol. 19. — P. 673–716.
61. Rees Smith B., Hall R. // *Lancet*. — 1974. — Vol. 2. — P. 427–431.
62. Rees Smith B., Hall R. // *Methods Enzymol.* — 1981. — Vol. 74. — P. 405–421.
63. Saravanan P., Dayan C. M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 30, N 2. — P. 315–337.
64. Schott M., Feldkamp J., Bathan C. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2000. — Vol. 32.
65. Shishiba Y., Shimizu T., Yoshimura S., Shizumi K. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1973. — Vol. 36. — P. 517–521.
66. Southgate K., Creagh F., Teece M. // *Clin. Endocrinol.* — 1984. — Vol. 20. — P. 539–548.
67. Tahara K., Ban T., Minegishi T., Kohn L. D. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1991. — Vol. 179. — P. 70–77.
68. Tahara K., Ishikawa N., Yamamoto K. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 867–877.
69. Takasu N., Oshiro C., Akamine H. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1997. — Vol. 20. — P. 452–461.
70. Takasu N., Yamashiro K., Komiya I. et al. // *Thyroid*. — 2000. — Vol. 10, N 10. — P. 891–896.
71. Tamaki H., Amino N., Kimura M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — P. 1382–1386.
72. Toccafondi R., Aterini S., Medici M. A. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1980. — Vol. 40. — P. 532–539.
73. Topping O., Tallstedt L., Wallin G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2986–2993.
74. Vitti P., Rotella C. M., Valente W. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57. — P. 782–791.
75. Vitti P., Elisei R., Tonacchera M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 499–503.
76. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 369–375.
77. Wallaschofski H., Orda C., Georgi P. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2001. — Vol. 33, N 8. — P. 504–507.
78. Watson P. F., Ajjan R. A., Phipps J. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 49. — P. 577–581.
79. Yavin E., Yavin Z., Schneider M. D., Kohn L. D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1981. — Vol. 78. — P. 3180–3184.
80. Zimmermann-Belsing T., Nygaard B., Rasmussen A. K., Feldt-Rasmussen U. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 146, N 2. — P. 173–177.

А. Н. Подгребельный, О. М. Смирнова, И. И. Дедов

РОЛЬ ФИБРОБЛАСТОВ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Отделение "Дебюта сахарного диабета" (зав. — проф. О. М. Смирнова) ГУ Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет типа 1 — метаболическое заболевание, развивающееся вследствие аутоиммунной деструкции β -клеток. На современном этапе принято различать 6 стадий в развитии заболевания [1, 2]: 1) генетическая предрасположенность, обусловленная наличием гаплотипов генов HLA-системы I, II и III классов, а также других генов, ассоциированных с сахарным диабетом типа 1; 2) воздействие различных факторов внешней среды, которые инициируют начало аутоиммунных процессов, приводя к развитию инсулита; 3) развитие иммунологических нарушений; 4) стадия выраженных иммунологических нарушений; 5) манифестация заболевания; 6) полная деструкция β -клеток.

Таким образом, в настоящее время сахарный диабет типа 1 рассматривается как классическое аутоиммунное заболевание [7].

Фибробласты и антитела

В фазе развития иммунологических нарушений, несмотря на то что в основе развития сахарного диабета типа 1 лежит органоспецифический ответ (выявляются аутоантитела к инсулину — IAA, к цитоплазме островковых клеток — ICA, к глутаматдекарбоксилазе — GAD, к тирозинфосфатазе островковых клеток — IA2 и IA2 β), наблюдается также поликлональная активация иммунной системы, сопровождающаяся образованием антител к клеткам и структурам, не имеющим прямого отношения к β -клеткам, — тироцитам, тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе, клеткам гипофиза, фибробластам, ретроокулярным мышцам, тубулину, актину и др. [8, 11]. Сходные иммунологические нарушения наблюдаются и при других аутоиммунных эндокринных заболеваниях, например при болезни Грейвса, при этом всегда отмечается наличие антител к фибробластам. Так, в частности, определены типы антител к фибробластам — IgA2 с мол. массой 54 и 66 кД, которые выявляются в высоком проценте случаев (до 26%) у больных с сахарным диабетом типа 1 и болезнью Грейвса [11]. Антигены, выявляемые при тиреоидассоциированной офтальмопатии, значительно выражены в глазных мышцах, других скелетных мышцах, щитовидной железе, менее выражены в поджелудочной железе, печени и легких и отсутствуют в почечных или орбитальных фибробластах. И соответственно комплементарные к ним антитела были определены у 54% пациентов с активной тиреоидассоциированной офтальмопатией, у 33% — с хронической офтальмопатией, у 36% — с гипертиреозом Грейвса, у 54% — с тиреоидитом Хашимото, у 23% — с сахарным диабетом типа 1 и у 11% здоровых лиц [23].

Также было обнаружено, что, помимо гипофиза, активированные лейкоциты и фибробласты могут синтезировать и выделять в межклеточное пространство пролактинподобные пептиды. Их повышенные концентрации обнаруживают при некоторых аутоиммунных заболеваниях: системной красной волчанке, адьювантном артрите, коллаген тип II-индуцированном артрите и сахарном диабете типа 1. Предполагается, что умеренная пролактинемия является фактором риска для развития аутоиммунитета [40].

Альтерация структуры и состава гликозаминогликанов (GAG) и протеогликанов может играть важную роль в развитии аутоиммунных болезней. Раздражение фибробластов приводит к избыточному синтезу коллагена и GAG и к возникновению аутоиммунного синдрома, аналогичного системной склеродермии. Кроме того, замечена более высокая почечная экскреция GAG у больных с аутоиммунным сахарным диабетом по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Эти показатели коррелировали с продолжительностью болезни и развитием поздних диабетических осложнений [26]. Также распад GAG может привести к дегенерации внеклеточного матрикса и увеличению его проницаемости (что наблюдается при атеросклерозе). Разрушению GAG способствует уменьшение внутриклеточной концентрации аскорбиновой кислоты. Установлено, что гипергликемия и/или гипоинсулинемия ингибируют клеточный транспорт L-аскорбиновой кислоты, так как используют общую транспортную систему [21]. Таким образом, полисахариды GAG не только играют роль в патогенезе различных аутоиммунных болезней, но, возможно, могут служить маркером их активности.

Также высказывается предположение о взаимосвязи антител к фибробластам и ранним возникновением выраженных макро- и микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Обнаружена связь между антителами к фибробластам и антителами к поверхностному антигену островковых клеток и антигену Р 64—69 [8]. Определена положительная корреляционная связь между развитием поздних осложнений сахарного диабета типа 1 и наличием антител к фибробластам ($r = 0,55$) [5].

Можно предположить, что параллельно с началом аутоиммунного поражения β -клеток возникает и поражение соединительной ткани, в частности фибробластов как наиболее распространенного элемента соединительной ткани, что само по себе может поддерживать дальнейшую гибель островков и развитие инсулита.

Фибробласты, факторы роста и их функции

Многие дифференцированные клетки организма можно объединить в семейства, принадлежность к которым определяется происхождением и свойствами клеток. Важный пример — семейство соединительнотканых клеток (фибробласты, остеоциты, хондроциты, адипоциты и гладкомышечные клетки); члены его не только родственны, но и в необычной степени способны к взаимным превращениям. Фибробласты, по-видимому, наименее специализированные клетки в семействе соединительнотканых клеток.

В составе соединительной ткани они разбросаны по всему организму и функции их очень разнообразны. Способность этих клеток существовать и действовать в необычных условиях (например, при повреждении тканей) наряду с их "одиночным образом жизни" позволяет очень легко выращивать их в культуре, что делает их излюбленным объектом исследований клеточных биологов.

Фибробласты — это самые пластичные из соединительных клеток: они проявляют удивительную способность дифференцироваться в других представителей того же семейства. Есть веские данные в пользу того, что фибробласты в разных частях организма внутренне различны. Вполне возможно, что соединительная ткань содержит смесь различающихся линий фибробластов, одни из которых способны превращаться в хондроциты, другие — жировые клетки и т. д. Возможно также, что "зрелые" фибробласты, не способные к трансформации, существуют бок о бок с "незрелыми" (мезенхимными клетками), которые могут превращаться в зрелые клетки разного типа [6].

Фибробласты образуют внеклеточный матрикс — синтезируют коллаген (проколлаген), эластин, фибронектин, GAG, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Они выполняют продукцию цитокинов — вырабатывают колонийстимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колонийстимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), колонийстимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), интерлейкины 3 и 7 (IL-3, 7), участвуют в заживлении ран и воспалении — при заживлении ран и воспалении фибробласты активируются макрофагами, секретирующими основной фактор роста фибробластов (bFGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Фибробласты активно пролиферируют и мигрируют к месту повреждения, связываясь с фибриллярными структурами через фибронектин. Одновременно они активно синтезируют вещества экстрацеллюлярного матрикса. Фибробласты содержат коллагеназы — ферменты, разрушающие коллаген. Разрушая коллаген и синтезируя новый, фибробласт способствует его перестройке и образованию соединительной ткани в месте повреждения/воспаления [3].

Для роста клеток как *in vitro*, так и *in vivo* необходимы факторы роста — высокоспецифичные белки, присутствующие в крови в очень малых концентрациях. Клеткам разного типа необходимы разные факторы роста. Поскольку факторы роста секретируются в малых количествах, их трудно вы-

делять. Эта трудность усугубляется сложностью их действия, так как большинство типов клеток, видимо, реагирует на специфическую комбинацию факторов роста, а не на какой-то один специфический фактор. Хотя до сих пор было охарактеризовано сравнительно немного различных факторов роста (меньше 30), многие из них повторно находили в других условиях и давали им другие названия — только позднее выяснилось, что это были уже известные молекулы. Из этого, возможно, следует, что имеется лишь небольшое число факторов роста, которые, действуя в разных комбинациях, избирательно регулируют каждый из многочисленных типов клеток; становится ясно, что те же самые факторы действуют в определенных условиях как регуляторы других процессов, особенно процессов клеточной дифференцировки [6].

Применительно к рассматриваемым нами фибробластам и их участию в развитии пролиферативных осложнений в первую очередь вызывает интерес фактор роста фибробластов (FGF).

Различают 2 типа FGF — основной (bFGF) и кислый (aFGF), различающиеся количеством аминокислот в своей структуре (55% гомологии). FGF содержится во многих органах и тканях: головном мозге, сетчатке, почках, гипофизе, надпочечниках, желтом теле яичников, макрофагах и моноцитах, в костной и хрящевой тканях — в тех органах, которые обильно васкуляризированы. Это указывает на то, что макрофаги, эндотелиальные клетки сосудов, фибробласты и миофибробласты активно синтезируют FGF. bFGF — потенциальный митоген, фактор дифференцировки и фенотипической трансформации различных типов клеток, производных мезодермы и нейроэктодермы, в том числе фибробластов, миобластов, эндотелиальных клеток; он также активирует ангиогенез, повышает синтетическую функцию фибробластов и миобластов, в то время как aFGF в основном стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, действуя через аутокринные механизмы. bFGF может повышать концентрацию пролактина и снижать базальный уровень гормона роста. bFGF, который был определен в макрофагах, может играть критическую роль в процессах заживления раневого дефекта. На активность FGF влияют различные факторы. Один из таких факторов — гепарин, он активирует митогенную активность FGF. Протамина сульфат является ингибитором ангиогенеза, снижая свойства FGF стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов. Протамина сульфат ингибирует митогенный эффект обоих факторов, предотвращая их взаимодействие с клеточными рецепторами. Трансформирующий фактор роста β (TGF- β), который усиливает или подавляет (в зависимости от типа клетки) реакцию большинства клеток на другие ростовые факторы, регулирует дифференцировку некоторых клеток, модулирует активность bFGF [13]. Есть данные, которые показывают, что TGF- β вызывает инкорпорацию белка фибриллина в экстрацеллюлярный матрикс, активируя миофибробласты [30]. Было показано, что высокие концентрации глюкозы и инсулина стимулируют экспрессию коллагена типа I перитонеальными фибробластами в культуре, причем клет-

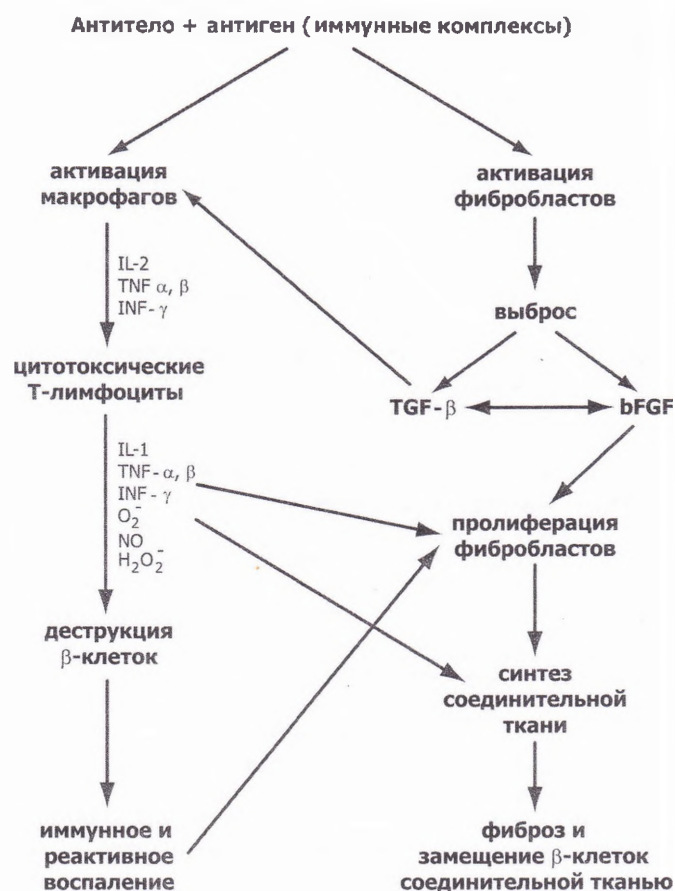


Рис. 1. Принципиальная схема развития инсулита.

ки от пациентов с сахарным диабетом более чувствительны к этому эффекту инсулина. Потенциальным медиатором для этого эффекта может выступать TGF-β [31, 49].

В последнее время в течение развития, созревания и старения клеток придают значение экстрацеллюлярному матриксу. Самая важная биологическая роль экстрацеллюлярного матрикса — интеграция клеток в тканях, тканей в органах и органов в целом организме. Экстрацеллюлярный матрикс может непосредственно влиять на функции клетки через контакт между экстрацеллюлярным матриксом и геномом, опосредованным структурными гликопротеидами (фибронектином, ламинином, эластинеином и т. д.), взаимодействуя с другими макромолекулами экстрацеллюлярного матрикса (коллагеном, протеогликанами, эластином) и цитоскелет-трансмембранными рецепторами (интегринами). Болезни, наиболее связанные со старением (атеросклероз, сахарный диабет и злокачественные опухоли), показывают отклонение (качественное или количественное) от нормальной программы биосинтеза экстрацеллюлярного матрикса. Деградация упругих волокон, вызванная клеточными ферментами типа эластазы, наблюдается при атеросклерозе. Несколько таких ферментов было выделено из тромбоцитов, фибробластов, гладкомышечных клеток и липопротеинов. Биосинтез некоторых из них увеличивается с возрастом и облегчает перемещение клеток внутри экстрацеллюлярного матрикса. Уровень плазменного фибронектина

увеличивается с возрастом по экспоненте. Это увеличение отсутствует или уменьшено при диабете. Уровень фибронектина ткани увеличивается при диабете [35].

Столь подробное описание роли фибробластов и факторов роста необходимо нам для понимания их роли в развитии как самого сахарного диабета, так и его осложнений.

Фибробласты и инсулит

При морфологическом исследовании островкового аппарата на разных стадиях/этапах альтерации выявлена аутоиммунная деструкция β-клеток и реактивная воспалительная реакция — инсулит. В реализации этого процесса важную роль играют макрофаги, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, НК-клетки.

В качестве первичного антигена рассматривают вирусный агент, обсуждается роль химических веществ, пищевых факторов или же белков, представленных на поверхности β-клеток (инсулин, проинсулин). Презентируемый макрофагами антиген распознается Т-хелперами, далее идет запуск каскада типичных иммунных реакций. Помимо прямого цитолитического действия, цитотоксические Т-лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки, находящиеся в островках Лангерганса, продуцируют значительное количество цитокинов, в первую очередь интерферона-γ (INF-γ). Под действием этого цитокина β-клетки начинают экспрессировать на своей поверхности белки HLA класса II. Данный комплекс является мощным стимулом для развития новой волны иммунологических реакций, направленных на уничтожение β-клеток. Таким образом, помимо прямого цитолитического действия Т-лимфоцитов, в процесс вовлекаются хелперно-индукторные клетки, В-лимфоциты, НК-клетки, элементы комплемента, которые путем активации перекисного окисления, цитокинов приводят к гибели всех β-клеток, фиброзу и склерозу поджелудочной железы [4, 12].

Было показано, что и фибробласты играют в этом не последнюю роль. Ультраструктурные исследования поджелудочной железы мышей NOD подтверждают, что паренхиме островков Лангерганса замещается инфильтративными элементами, фибробластами и соединительной тканью. Эти изменения сопоставимы с воспалительной инфильтрацией (инсулитом); эти процессы очень сходны, хотя инсулит начинается немного раньше, чем инфильтрация островков [42]. Также выявляются хроническая инфильтрация и фибропластическое воспаление. При этом внутрипанкреатические кровеносные сосуды дилатированы, отмечаются периваскулярный фиброз и геморрагическая инфильтрация, сами сосуды содержат много лейкоцитов [24].

Вероятный механизм участия фибробластов в инсулите заключается в параллельной активации макрофагов и фибробластов иммунными комплексами. При этом происходит увеличение концентрации FGF и TGF-β, что способствует дополнительной активации макрофагов и фибробластов, вызывая пролиферацию фибробластов и активацию их

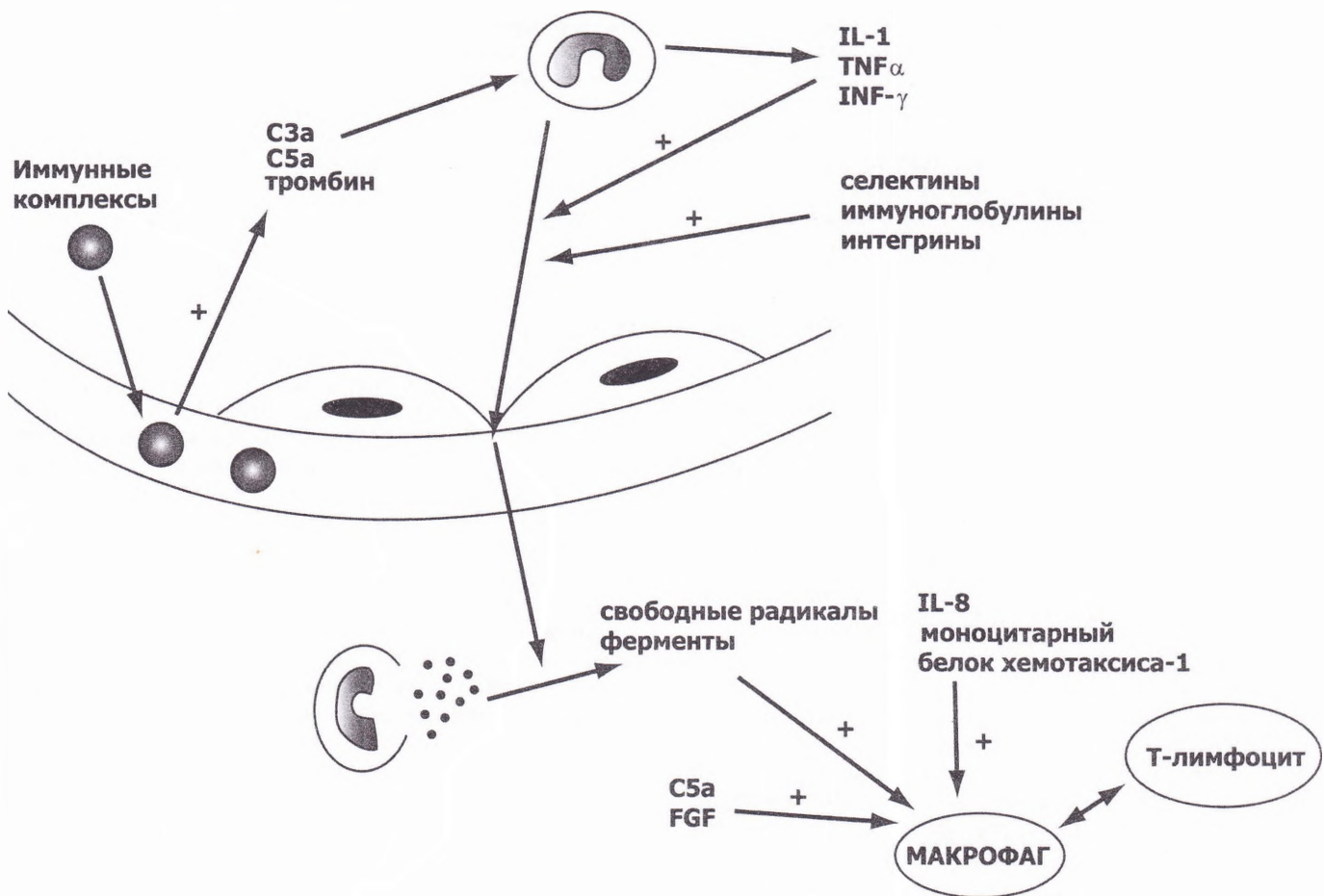


Рис. 2. Принципиальная схема развития васкулита (по П. В. Юшкову).

C3a, C5a — белки системы комплемента.

синтетической функции, что приводит к усиленному синтезу соединительной ткани и замещению β -клеток (рис. 1). В подтверждение этого можно привести данные о том, что, например, IL-1 β значительно стимулирует синтез ДНК в фибробластах и продукцию фибронектина, коллагена типа I, TGF- β и NO. Стимуляция фиброза и пролиферативное действие IL-1 β на фибробласты не включают активацию протеинкиназы C или продукцию NO, но по крайней мере частично зависят от TGF- β [55].

Возможно, что процессы при инсулите сходны в своих конечных этапах и с механизмом развития васкулита при диабетической микроангиопатии — и в том и в другом случае возможно участие FGF наряду с другими факторами в активации макрофагов и запуске соответствующих иммунных реакций [9] (рис. 2).

При неспецифическом/неиммунном воспалении соединительной ткани в различных органах и системах также выявляют активацию фибробластов и антитела к ним. В одном из исследований были определены *in vitro* экспрессия GAD65 мРНК в культурах десневых, периодонтальных и кожных фибробластов у пациентов, не больных сахарным диабетом, с периодонтальным воспалением и соответственно диагностически значимое увеличение титра антител GAD65 в сыворотке крови этих пациентов [32]. Множество исследований характери-

зуют GAD-антиген как важнейший в патогенезе сахарного диабета типа 1. Считается, что диагностическая ценность GAD65 составляет 80%. Антитела к GAD находят у больных с длительным стажем сахарного диабета типа 1, осложненного явлениями автономной и периферической нейропатии. Также в эксперименте было показано, что GAD при различных путях введения в одних случаях провоцировали развитие диабета, в других — предотвращали, что подразумевало развитие механизма десенсибилизации антигеном [7]. Таким образом, повышение титра аутоантител к GAD у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом не всегда может служить специфическим маркером развития воспаления, характерного только для инсулита.

Фибробласты и гипергликемия

Гипергликемия — мощный "раздражающий" фактор, который существенно влияет на все виды обмена в организме, являясь основной причиной развития осложнений при сахарном диабете. В то же время патофизиологические пути, через которые действует гипергликемия, весьма разнообразны: активация альдозоредуктазного пути (полиоловый шунт); ускоренное гликирование с образованием конечных продуктов гликирования (AGE's);

активация протеинкиназы C; окислительный стресс; гликозилирование FGF и активации/деактивации его эффектов; прямая активация фибробластов [7]. На функции клеток влияют и вторичные посредники, в основном это белки, подвергшиеся воздействию различных продуктов окислительных реакций. Было показано, что активность таким образом модифицированных белков не меньше, чем самих окислительных соединений [48]. Естественно, активация фибробластов носит неспецифический характер, что приводит к запуску естественных функций фибробластов (пролиферация, разрушение коллагена и синтез нового, что способствует перестройке соединительного матрикса с образованием фиброза). Это приводит к ретинопатии, полинейропатии и атеросклерозу сосудов.

Формирование AGE's считают потенциальной связью между гипергликемией и хроническими диабетическими осложнениями, включая нарушения в передаче сигналов клетки. Вероятно, что AGE's изменяют передачу сигналов клетки, блокируя рецепторы факторов роста, в частности эпидермального фактора роста (EGF) [45].

AGE's вовлечены как один из основных факторов в диабетический фиброз ткани. CTGF является мощным индуктором внеклеточного матричного синтеза и ангиогенеза (профиброзное и проангиогенное действие). Его содержание увеличено в тканях животных — моделей диабета. Было обнаружено, что AGE's регулирует белок CTGF, который может иметь значение в развитии диабетических осложнений [53, 54].

В то же время внутриклеточные сахара (фруктоза, глюкозо-6-фосфат, глицеральдегид-3-фосфат и др.) являются более активными агентами гликозилирования, чем глюкоза. *In vitro* неферментное гликирование bFGF фруктозой, глюкозо-6-фосфатом или глицеральдегид-3-фосфатом уменьшило аффинитет к гепарину рекомбинантного bFGF на 73, 77 и 89% соответственно. Митогенная активность была уменьшена на 40, 50 и 90%. Иммуноблоттинг показал, что глюкоза в концентрации 30 ммоль/л не уменьшала содержание подающего обнаружению bFGF, если отмеченное уменьшение митогенной активности следовало в посттрансляционной модификации bFGF, вызванной повышенной концентрацией глюкозы. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что неферментативное гликозилирование внутриклеточного белка изменяет сосудистую функцию клетки [22].

Патофизиологический путь биосинтеза гексозаминов действует как клеточный датчик глюкозы и участвует во многих неблагоприятных эффектах глюкозы. Усиление этого пути приводит к развитию устойчивости к инсулину в крысиных фибробластах и сверхрегуляции активности транскрипции TGF- β в клетках крысиной почки. Первая реакция этого пути — синтез глюкозаминов — лимитирует скорость остальных реакций, и в роли катализатора этой реакции выступает глутамин:фруктозо-6-фосфат-аминотрансфераза (GFA). Каталитические свойства GFA регулируются высоким уровнем глюкозы, TGF- β и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Низкоуровневая регуляция этого клеточного датчика глюкозы может

быть защитным механизмом против неблагоприятных эффектов гипергликемии при диабете [16].

Расширенное окисление, высокий уровень холестерина и липополипротеинов низкой плотности (LDL) коррелируют с токсичностью *in vitro* этих фракций на пролиферацию фибробластов [17].

Фибробласты и инсулинорезистентность

Все вышесказанное в основном касалось сахарного диабета типа 1, в развитии которого основную роль играют аутоиммунные процессы, однако имеются данные и о роли фибробластов в развитии инсулинорезистентности, т. е. о возможном их участии в течении сахарного диабета типа 2.

Glut-1 — транспортер глюкозы эритроцита, который участвует в транспорте глюкозы через эпителиальные и эндотелиальные ткани. Было обнаружено первичное нарушение в транспорте глюкозы и содержании Glut-1 на поверхности клетки в фибробластах от пациентов с сахарным диабетом типа 2, страдающих ожирением. Исследования выявили экспрессию Glut-1 у больных сахарным диабетом в участках липоидного некробиоза, что, возможно, способствует устойчивости к инсулину в этих тканях [28]. В связи с этим возникает вопрос, вносят ли отклонения в транспорте глюкозы фибробластами у пациентов с липоидным некробиозом вклад в гистопатологические изменения и в развитие инсулинорезистентности.

Фибробласты от пациентов с липоатрофическим диабетом имеют дефекты в тирозинкиназной активности инсулинового и IGF-1-рецепторов, которые вызывают устойчивость к инсулину *in vitro* и могли быть связаны с устойчивостью гормона *in vivo*, которая встречается у таких пациентов [38]. Эти дефекты могут быть связаны, например, с синтезом фибробластами определенного гликопротеида — ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора [50].

Известно, что продукция фактора некроза опухоли α (TNF α) адипоцитами участвует в развитии инсулинорезистентности. Опубликованы результаты, предполагающие, что фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) играет важную роль в этом механизме через регулирование экспрессии TNF α [27].

Установлено, что адипоциты секретируют сигнальную молекулу — резистин. Циркуляция уровня резистина была уменьшена при лечении розиглитазоном и увеличена при алиментарной и генетических формах ожирения. Воздействие антител к резистину улучшает уровень гликемии крови и действие инсулина у мышей с алиментарным ожирением. Кроме того, введение нормальным мышам рекомбинантного резистина ухудшает транспорт глюкозы и действие инсулина. Стимулируемое инсулином поглощение глюкозы адипоцитами увеличено при нейтрализации резистина и уменьшено при введении резистина. Таким образом, резистин потенциально связывает ожирение с диабетом типа 2 и инсулинорезистентностью [52].

Также отмечено, что гормон роста является главным фактором сыворотки, запускающим дифференцировку жировой клетки из фибробласта.

Получены данные о том, что этот гормон стимулирует дифференцировку не только жировых клеток, но и хондроцитов. Это действие выявляется как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако гормон роста — не единственная секретируемая сигнальная молекула, регулирующая развитие жировых клеток. Предшественники жировых клеток, стимулированные гормоном роста, становятся чувствительными к IGF-1, который побуждает дифференцирующие жировые клетки к пролиферации [6].

Фибробласты и осложнения сахарного диабета

Осложнения при сахарном диабете делятся в зависимости от размеров пораженных сосудов на микроангиопатии (поражение сосудов мелкого калибра — капилляров, артериол и венул) и макроангиопатии (поражение сосудов среднего и крупного калибра). Микроангиопатии (ретино- и нефропатии) имеют специфическую клиническую и морфологическую картину, развиваются только при сахарном диабете. В отличие от них макроангиопатии не носят специфического для сахарного диабета характера. Морфологическим субстратом макроангиопатии является атеросклеротическое поражение сосудов, а микроангиопатий — фиброз и другие проявления пролиферативного процесса.

Патогенез макрососудистой патологии при сахарном диабете не полностью ясен. В пределах различных патологических механизмов патологический рост сосудистых клеток установлен как основная часть ангиопатии. Есть различные группы сосудистых факторов роста, которые имеют потенциальную возможность для развития макрососудистой патологии при диабете: гормоны, локально действующие факторы роста, выделяемые тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Среди гормонов, уровни которых в крови увеличиваются при различных диабетических процессах, рассматривают соматотропин, IGF-1 и инсулин. Человеческие тромбоциты содержат по крайней мере 8 факторов роста или белков, которые стимулируют *in vitro* рост клеток артериальной стенки: PDGF, EGF, FGF, TGF- β , эндотелиальный фактор роста, фактор роста диабетической сыворотки, сосудистый фактор пролиферации эндотелиальной клетки и тромбоцитарный митоген эндотелиальной клетки. Тромбоциты от пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 отвечают усиленным выбросом факторов роста в ответ на стимуляцию. Эта увеличенная активность возвращается к нормальному уровню при обоих типах диабета после строгого метаболического контроля. Эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки, фибробласты и моноциты/макрофаги различных разновидностей синтезируют, по крайней мере в культуре, разнообразные факторы роста, которые могли участвовать в аутокринном или паракринном регулировании роста артериальной стенки [33]. Диабет может воздействовать на освобождение этих факторов, но в какой степени это вносит вклад в развитие макрососудистой патологии, на данный момент неизвестно.

Макроангиопатия (атеросклероз). Атеросклеротическая бляшка состоит из обогащенного липида-

ми ядра, расположенного в центральной области эксцентрически утолщенной интимы. Липидное ядро обычно содержит макрофагальные пенистые клетки, возникшие из моноцитов, фибробласты и гладкомышечные клетки. Бляшка окружена фиброзной капсулой, которая определяет ее стабильность. Эта фиброзная оболочка состоит из плотного экстрацеллюлярного матрикса, сформированного из интерстициального коллагена и эластина. Синтез фибробластами экстрацеллюлярного матрикса регулируется различными цитокинами и ростовыми факторами, среди которых основными являются TGF- β и INF- γ [4]. Например, CTGF, секретируемый эндотелиальными клетками и фибробластами при их стимуляции, что имеет место при развитии атеросклеротической бляшки, преобразовывает TGF- β , и его концентрация резко увеличена при развитии фиброзных процессов в коронарных артериях и в коже [47].

Обнаружено, что модифицированные липопротеины, особенно различные формы окисленных LDL (ox-LDL), проявляли гуморальные иммунные ответы у подопытных животных и людей. При диабете гликозилирование и окислительные процессы сосуществуют и ведут к формированию продуктов гликозилирования. Ox-LDL были обнаружены в атероматозных бляшках, anti-ox-LDL-антитела — в крови и атероматозных бляшках; иммунные комплексы, взаимодействующие с LDL, и anti-LDL (LDL-иммунные комплексы) были выделены из сыворотки пациентов с проявлениями атеросклероза. Кроме того, *in vitro* образованные LDL-иммунные комплексы и иммунные комплексы, выделенные от пациентов, вызвали внутриклеточное накопление холестерина и сложных эфиров в макрофагах и фибробластах [36, 37, 44]. Неферментное гликозилирование уменьшает способность липополипротеинов высокой плотности снижать содержание внутриклеточного холестерина [18–20]. Таким образом, гуморальный аутоиммунитет и гипергликемия могут играть значительную роль в патогенезе атеросклероза при сахарном диабете, и в формировании ядра бляшки участвуют не только макрофаги, но и фибробласты.

Фибробласты, выращиваемые в питательной среде с высокой концентрацией глюкозы, переносят большие, опосредованные АТФ морфологические изменения, усиленный апоптоз, активацию caspase-3 и выработку IL-6. Был идентифицирован белок P2X7 как основной рецептор, вовлеченный в эти реакции. Кроме того, гипергликемия вызывала блок P2X7. Учитывая, что АТФ часто высвобождается во внеклеточную среду при повреждении клеток и тканей в результате секреторного экзоцитоза или активации транспортеров плазматической мембраны, выдвинута гипотеза о том, что рецепторы АТФ участвуют в патогенезе макрососудистых осложнений диабета [51].

Микроангиопатия (ретинопатия). При анализе клеточных компонентов пролиферативных витреоретинальных мембран при пролиферативной диабетической ретинопатии (PDR) и пролиферативной витреоретинальной (PVR) выявлено, что пигментные эпителиальные клетки и фибробласты яв-

ляются главными компонентами PVR мембран, а мезенхимальные клетки — PDR мембран [34].

Пролиферация эпиретинальной ткани, встречающаяся при ишемических микроангиопатиях или преретинальных заболеваниях, достаточно сильная, чтобы вызвать отслойку сетчатки тракционными механизмами. Клеточная миграция, пролиферация и, наконец, сокращение являются мощными патогенными элементами. В этом важную роль отводят миофибробластам — констриктивным клеткам, являющимся промежуточными звеном между фибробластами и гладкомышечными клетками. Формирование шрамоподобных эпиретинальных мембран (ERM's) составляет потенциально конечную стадию развития PVR и PDR. Накопление миофибробластов — ключевой момент в ERM-связанной тракционной отслойке сетчатки, встречающейся в течение PVR и PDR. Они рассеяны всюду по мембране и, вероятно, обуславливают ее сокращающиеся свойства [46]. Современные данные позволяют предположить, что наличие активноположительных миофибробластов, вероятно, зависит от сопутствующей экспрессии трансформирующего фактора роста 1 (TGF-1), TGF-βRII и ED-A фибронектина [15].

В то же время bFGF был предложен в качестве основного агента в пролиферативной диабетической ретинопатии и других процессах неоваскуляризации. Так, при инкубации неоваскулярных ветвей с экзогенным bFGF выявлено многократное увеличение гепарансульфатпротеингликозаминогликан — связанных эпитопов для bFGF [25]. Этот фактор роста был обнаружен практически у всех пациентов как с PDR, так и с PVR. Вместе с соответствующим рецептором bFGF может играть роль в ауто- и паракринном контроле пролиферативных процессов на витреоретинальной поверхности [29].

Нефропатия. Накопление мезангиального матрикса наряду с артериальной гипертензией и дислипидемией — центральный аспект в патофизиологии диабетической нефропатии [56]. Молекулярные триггеры этого еще не определены. Выявлено 15 генов, дифференцированно активирующихся, когда первичные человеческие мезангиальные клетки были подвергнуты гипергликемии (30 ммоль/л). Эти гены включают в себя известные регуляторы активности мезангиальных клеток при сахарном диабете (фибронектин, caldesmon, thrombospondin и ингибитор активатора плазминогена 1), новые гены и известные гены, об индукции которых гипергликемией не сообщалось. Важными среди последних были гены кодирования белков, связанных с синтезом цитоскелета (CTGF) и "модулятора продукции матрикса фибробластами". В параллельных экспериментах повышенные CTGF уровни мРНК были продемонстрированы в клубочках крыс с вызванной стрептозотоцином диабетической нефропатией. Маннитол вызвал меньшую экспрессию CTGF мезангиальными клетками *in vitro*, чем гипергликемия, исключая гиперосмолальность как ключевой стимул. Гипергликемия стимулировала экспрессию TGF-β, дополнительно экспрессию TGF-β мезангиальными клетками за-

пускал CTGF [39, 47]. Эти данные показывают, что гипергликемия стимулирует мезангиальную экспрессию CTGF TGF-β-протеинкиназа C-зависимыми путями, и CTGF может быть медиатором TGF-β-управляемой продукции мезангиального матрикса при сахарном диабете.

В исследованиях *in vivo* было продемонстрировано, что экспрессия CTGF при сахарном диабете была увеличена в 28 раз приблизительно через 3,5 мес течения диабета. Эти изменения произошли в ходе диабетической нефропатии рано, когда мезангиальная экспансия была умеренна, а коллагеноз и протеинурия отсутствовали. В основном снижение роста CTGF мРНК (двукратное), наблюдаемое в целой почке, показывает, что первичная альтерация экспрессии CTGF была в клубочках. Эти результаты предполагают, что сверхрегуляция CTGF — важный фактор в патогенезе продукции мезангиального матрикса и прогрессивного гломерулосклероза [47].

Обнаружено, что CTGF является гипертрофическим фактором для мезангиальных клеток. CTGF стимулирует их переход из фазы G0 в фазу активности G1. Результаты исследований также указывают на то, что гипертрофия мезангиальных клеток, вызванная TGF-β, CTGF-зависимая. Гипертрофия мезангиальных клеток — одно из самых ранних отклонений диабетической нефропатии; поэтому терапевтическое влияние на CTGF может быть полезно в контроле диабетической нефропатии [10].

При исследовании роли миофибробластов в прогрессировании внутритканевого фиброза и атеросклероза была обнаружена значительная корреляция между миофибробластами и протеинурией, уровнем креатинина и коллагеном III. Выраженность атеросклероза коррелировала с коллагеном III, скоростью клубочковой фильтрации и уровнем креатинина. Однако не выявлено корреляции между миофибробластами и выраженностью атеросклероза [43]. Эти данные позволяют предположить значительную роль миофибробластов в прогрессии диабетической нефропатии. Ишемия, вторичная к артериосклерозу, может внести вклад в интерстициальный фиброз через модуляцию фибробластов в миофибробласты.

Диабетические язвы. Сахарный диабет — системная болезнь, оказывающая неблагоприятное влияние на заживление ран. Некомпенсированный диабет негативно воздействует на хирургическое заживление раны и часто связывается с патологической пролиферацией фибробластов, чрезмерного ангиогенеза и слабой регенерации кости.

Установлено, что фибробласты, показывающие самое большое увеличение роста в ответ на гипергликемию, также вызвали увеличенную экспрессию bFGF. Эти данные предполагают, что bFGF играет важную роль в патологическом заживлении раны у лиц с некомпенсированным диабетом [41]. Также несостоятельность экспрессии IGF-1 в пределах основного слоя и фибробластов может внести вклад в замедление заживления раны при сахарном диабете [14].

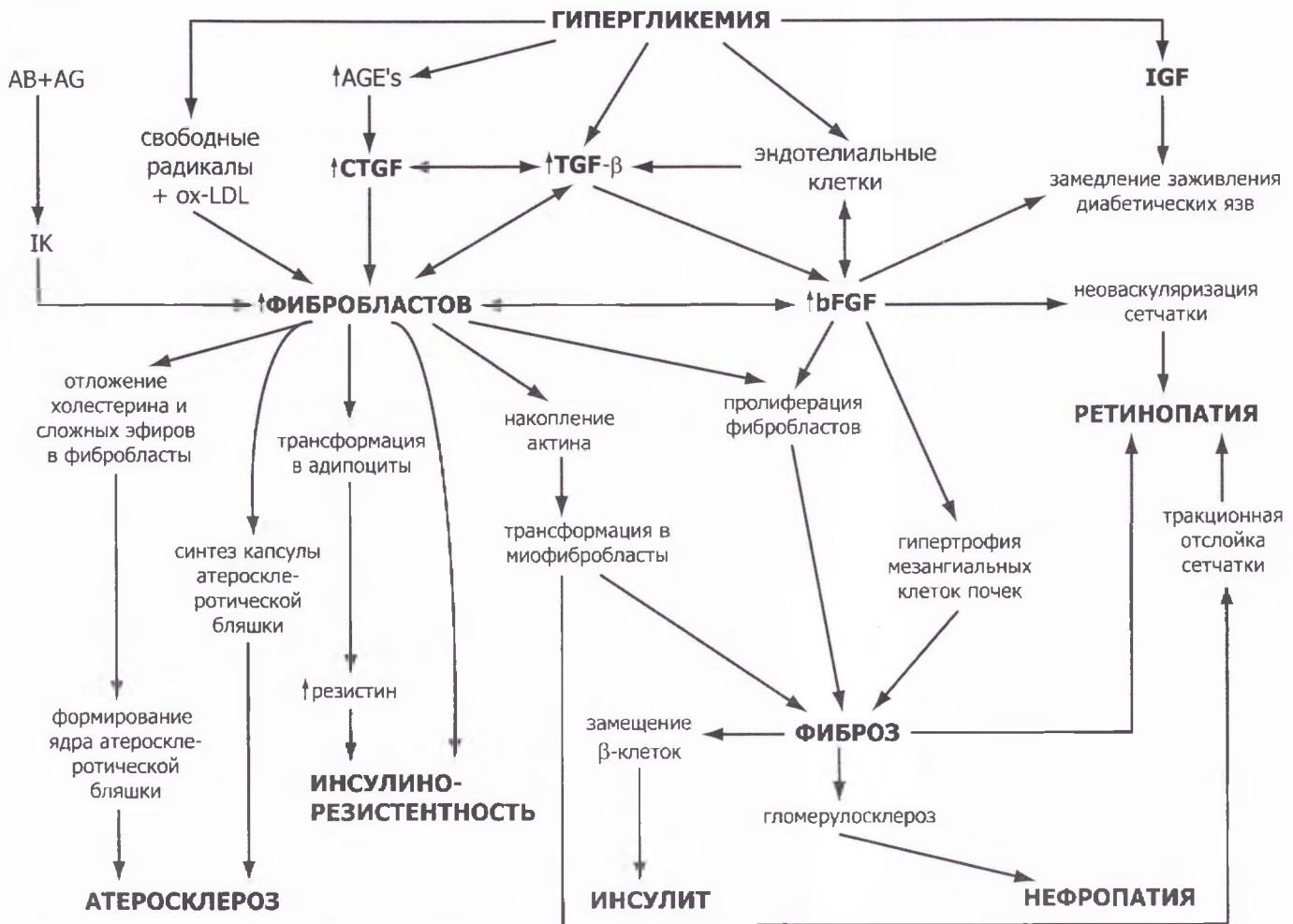


Рис. 3. Общая схема участия фибробластов в патологических процессах при гипергликемии.

AB — антитела; AG — антигены; IK — иммунные комплексы.

Заключение

Учитывая все вышеизложенное, можно утверждать, что фибробласты играют важную роль в развитии как самого сахарного диабета, так и сосудистых осложнений.

При сахарном диабете основным повреждающим фактором является гипергликемия, которая сама и посредством активации факторов роста (CTGF, bFGF, TGF-β) изменяет функции фибробластов: фибробласты начинают продуцировать во внеклеточную среду факторы роста (bFGF, TGF-β), поддерживая тем самым патологический процесс. Фибробласты трансформируются в адипоциты и миофибробласты; происходит пролиферация фибробластов с активацией их синтетической функции: синтез коллагена (проколлагена), эластина, фибронектина, GAG, протеогликанов и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В фибробласты откладываются холестерин и сложные эфиры.

Все это вызывает различные осложнения: формирование ядра и капсулы атеросклеротической бляшки — развитие атеросклероза, трансформация в адипоциты и синтез ими резистина, а также изменение тирозинкиназной активности инсулино-

вых рецепторов и активности Glut-1 на мембранах фибробластов ведут к инсулинорезистентности; выброс bFGF вызывает неоваскуляризацию сетчатки, что наряду с образованием миофибробластов способствует развитию диабетической ретинопатии; пролиферация фибробластов и повышение концентрации bFGF ведут к гиперсинтезу компонентов экстрацеллюлярного матрикса и соответственно к фиброзу — в почках это проявляется гломерулосклерозом (диабетической нефропатией), а в поджелудочной железе — замещением β-клеток в процессе развития инсулита.

В роли маркеров развития и тяжести осложнений могут выступать антитела к фибробластам (IgA2-54, IgA2-66, GAD65), факторы их роста (bFGF, TGF-β), изменения в структуре экстрацеллюлярного матрикса (изменение концентрации фибронектина, эластина, GAG).

Общие механизмы участия фибробластов в развитии сахарного диабета представлены на рис. 3.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что, несмотря на то что доказано участие процессов, повреждающих фибробласты, в патогенезе как самого сахарного диабета, так и сосудистых осложнений, их роль во многом остается неясной.

По-прежнему актуальными являются изучение и поиск информативных маркеров развития сосудистых осложнений и разработка алгоритмов диагностики и лечения. В связи с этим может оказаться важной оценка степени повреждения фибробластов и их функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Гетерогенность сахарного диабета / Смирнова О. М., Горелышева В. А., Никонова Т. В., Соловьева О. Е. — М., 2001. — С. 18—20; 25.
3. Гистология / Под ред. Э. Г. Улюмбекова, Ю. А. Челышева. — М., 1997. — С. 231—233.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 98—99.
5. Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Смирнова О. М. и др. // Вестн. РАМН. — 1994. — № 12. — С. 33—39.
6. Молекулярная биология клетки / Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. — М., 1994. — Т. 2. — С. 182—183; 417—420; Т. 3. — С. 75; 167; 193—196.
7. Один В. И. Аутоиммунный сахарный диабет. — СПб., 2003. — С. 42—44; 55—64.
8. Смирнова О. М., Чугунова Л. А., Злобина Е. Н. и др. // Клин. эндокринолог. — 1993. — Т. 39, № 3. — С. 4—5.
9. Юшков П. В., Опаленков К. В. // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 53—56.
10. Abdel-Wahab N., Weston B. S., Roberts T., Mason R. M. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13, N 10. — P. 2437—2445.
11. Arnold K., Metcalfe R., Weetman A. P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 12. — P. 3430—3437.
12. Atlas of Diabetes / C. Ronald Kahn. — London, 2000. — P. 49—57.
13. Biology of Growth Factors. — New York; London, 1988. — P. 23—39.
14. Blakytyn R., Jude E. B., Martin Gibson J. et al. // J. Pathol. — 2000. — Vol. 190, N 5. — P. 589—594.
15. Bochaton-Piallat M. L., Kapetanios A. D., Donati G. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — Vol. 41, N 8. — P. 2336—2342.
16. Crook E. D., Simmons S. T., Daniels M., Singh L. P. // J. Invest. Med. — 2000. — Vol. 48, N 6. — P. 427—434.
17. Diane W. M., Guy M. C. // J. Lipid Res. — 1989. — Vol. 30. — P. 1827—1834.
18. Duell P. B., Oram J. F., Bierman E. L. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, N 10. — P. 1257—1263.
19. Duell P. B., Oram J. F., Bierman E. L. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40, N 3. — P. 377—384.
20. Duell P. B., Bierman E. L. // Acta Diabetol. — 1991. — Vol. 28, N 4. — P. 174—178.
21. Fay M. J., Bush M. J., Verlangieri A. J. // Life Sci. — 1990. — Vol. 46, N 9. — P. 619—624.
22. Giardino I., Edelstein D., Brownlee M. // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 94, N 1. — P. 110—117.
23. Gunji K., De Bellis A., Wu Li A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1641—1647.
24. Hahn von Dorsche H., Schwesinger G., Fischer U. et al. // Acta Histochem. — 1982. — Vol. 71, N 1. — P. 119—132.
25. Hanneken A., de Juan E. Jr., Luty G. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 109, N 7. — P. 1005—1011.
26. Hansen C., Otto E., Kuhlemann K. et al. // Clin. Exp. Rheumatol. — 1996. — Vol. 14. — Suppl. 15. — P. S59—S67.
27. Hirokawa J., Sakaue S., Tagami S. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 235, N 1. — P. 94—98.
28. Holland C., Givens V., Smoller B. R. // J. Cutan. Pathol. — 2001. — Vol. 28, N 6. — P. 287—290.
29. Hueber A., Wiedemann P., Esser P., Heimann K. // Int. Ophthalmol. — 1996—1997. — Vol. 20, N 6. — P. 345—350.
30. Kissin E. Y., Lemaire R., Korn J. H., Lafyatis R. // Arthr. and Rheum. — 2002. — Vol. 46, N 11. — P. 3000—3009.
31. Kjellstrom T., Malmquist J. // Horm. Metab. Res. — 1984. — Vol. 16, N 4. — P. 168—171.
32. Kono T., Nishimura F., Sugimoto H. et al. // J. Periodontol. — 2001. — Vol. 72, N 5. — P. 598—604.
33. Koschinsky T., Bunting C. E., Rutter R., Gries F. A. // Diabete et Metab. — 1987. — Vol. 13, N 3, Pt 2. — P. 318—325.
34. Kwak S. I., Chung H., Lee J. // Korean J. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 5, N 2. — P. 68—75.
35. Labat-Robert J., Robert L. // Exp. Gerontol. — 1988. — Vol. 23, N 1. — P. 5—18.
36. Lopes-Virella M. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 15. — Suppl. — P. 83—87.
37. Lopes-Virella M. F., Virella G. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — Suppl. 3. — P. S40—S44.
38. Magre J., Grigorescu F., Reynet C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69, N 1. — P. 142—150.
39. Murphy M., Godson C., Cannon S. et al. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274, N 9. — P. 5830—5834.
40. Neidhart M. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — Vol. 217, N 4. — P. 408—419.
41. Ohgi S., Johnson P. W. // J. Periodontol. Res. — 1996. — Vol. 31, N 8. — P. 579—588.
42. Papaccio G., Sellitti S., Salvatore G. et al. // Microsc. Res. Tech. — 1996. — Vol. 34, N 2. — P. 156—165.
43. Pedagogos E., Hewitson T., Fraser I. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1997. — Vol. 29, N 6. — P. 912—918.
44. Ponsin G., Calvo C., Berthezene F. // Diabete et Metab. — 1991. — Vol. 17, N 6. — P. 497—502.
45. Portero-Otin M., Pamplona R., Bellmunt M. J. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 5. — P. 1535—1542.
46. Pournaras C. J., Donati G., Kapetanios A. D. et al. // Klin. Mbl. Augenheilk. — 1998. — Bd 212, N 5. — S. 356—358.
47. Riser B. L., Denichilo M., Cortes P. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2000. — Vol. 11. — P. 25—38.
48. Rittie A., Monboisse J. C., Gorisse M. C., Gillery P. // J. Cell. Physiol. — 2002. — Vol. 191, N 2. — P. 227—236.
49. Saed G. M., Diamond M. P. // Fertil. and Steril. — 2003. — Vol. 79, N 1. — P. 158—163.
50. Sbraccia P., Goodman P. A., Maddux B. A. et al. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40, N 2. — P. 295—299.
51. Solini A., Chiozzi P., Falzoni S. et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, N 10. — P. 1248—1256.
52. Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S. et al. // Nature. — 2001. — Vol. 409, N 6818. — P. 307—312.
53. Twigg S. M., Chen M. M., Joly A. H. et al. // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142, N 5. — P. 1760—1769.
54. Twigg S. M., Joly A. H., Chen M. M. et al. // Endocrinology. — 2002. — Vol. 43, N 4. — P. 1260—1269.
55. Vesey D. A., Cheung C., Cuttle L. et al. // J. Lab. Clin. Med. — 2002. — Vol. 140, N 5. — P. 342—350.
56. Viberti G. C., Messeri J. // Cardiology. — 1991. — Vol. 79. — Suppl. 1. — P. 55—61.

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2005

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-008.939.629-074-085

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД). Механизмы развития ДН остаются предметом интенсивного изучения. В настоящее время ведущую роль в развитии этого осложнения отводят гипергликемии и связанным с ней метаболическим расстройствам [2]. К разряду последних относят нарушения обмена коллагена.

Коллаген (от греческого *kolla* — клей, *genes* — рождающий) — главная макромолекула соединительной ткани. В настоящее время идентифицировано не менее 19 типов коллагеновых белков, включающих в себя более 30 видов полипептидных цепей, гены которых распределены на 12 хромосомах [3]. Коллагены разных типов отличаются друг от друга химической структурой и распределением в органах. В коже, костях, хрящах и сухожилиях содержится коллаген I типа, на долю которого приходится 90% всего коллагена организма. Основным структурным белком базальных мембран (БМ), в том числе БМ почечных клубочков, является коллаген IV типа.

В последние годы накоплены новые данные о роли нарушений обмена коллагена в развитии ДН, предложены доступные для клинической практики маркеры его метаболизма, намечены подходы к коррекции. Обобщение этих сведений явилось целью данного обзора.

I. Нарушения обмена коллагена в патогенезе ДН

Наиболее ранними морфологическими проявлениями ДН является увеличение объема мезангиального матрикса и утолщение БМ. Эти изменения тесно связаны с нарушениями метаболизма коллагена. Иммуногистохимические исследования выявили изменения содержания коллагена различных типов в почках при СД, при этом наибольшее число работ посвящено коллагену IV типа. У животных с экспериментальным СД и у пациентов с СД установлено накопление данного типа коллагена в БМ [63], мезангиальном матриксе клубочков [33, 63], а также в канальцах и интерстиции почек [25]. Кроме того, при выраженной ДН обнаружено накопление коллагена III типа в мезангии клубочков, в то время как в нормальных почках этот тип коллагена присутствовал только в интерстиции [63]. Показано, что в местах формирования узелкового гломерулосклероза происходит аккумуляция коллагена VI типа [53]. Таким образом, формирование диабетического гломерулосклероза неразрывно связано с изменениями метаболизма коллагена и

его аккумуляцией в почках. Рассмотрим механизмы, лежащие в основе этих процессов.

Гипергликемия является пусковым фактором в активации синтеза коллагена при СД. Как показали опыты *in vitro*, эпителиальные, эндотелиальные и мезангиальные клетки клубочков при повышенном уровне глюкозы усиливают синтез коллагена IV типа: при концентрации глюкозы 30 ммоль/л синтез коллагена возрастает в 2–3 раза. Последующее восстановление нормального уровня глюкозы не приводит к полной нормализации синтеза коллагена [19]. Помимо увеличения синтеза коллагена IV типа, в условиях избытка глюкозы мезангиальные клетки повышают продукцию коллагена I [79] и VI [75] типов. Одним из механизмов активации синтеза коллагена может быть индуцированное гипергликемией неферментативное гликирование белков. Показано, что продукты гликирования стимулируют синтез коллагена IV типа эндотелиальными [12] и мезангиальными [61] клетками клубочков. Медиаторами эффекта гипергликемии и продуктов гликации выступают протеинкиназа C и факторы роста.

Протеинкиназа C — группа изоферментов, которые играют центральную роль в передаче сигналов и регуляции внутриклеточного обмена путем фосфорилирования сериновых и треониновых остатков в молекулах ферментов, рецепторов и других белков. Активация протеинкиназы C в условиях гипергликемии в первую очередь связана с накоплением ее физиологического стимулятора диацилглицерола. В свою очередь протеинкиназа C стимулирует ряд митогенактивируемых киназ, осуществляющих фосфорилирование транскрипционных факторов, что приводит к нарушению продукции компонентов БМ и внеклеточного матрикса [31]. Установлено, что эпителиальные, мезангиальные и эндотелиальные клетки клубочков экспрессируют диацилглицеролзависимые изоформы протеинкиназы C: α , β , ϵ и χ . Активность и внутриклеточная локализация этих изоформ меняются под действием глюкозы и инсулина [8]. При СД обнаружено повышение активности β -изоформы фермента в мезангиальных клетках [39]. Помимо глюкозы, активацию протеинкиназы C в этих клетках вызывают поздние продукты гликации и индуцируемый ими окислительный стресс [66]. Установлено, что именно через активацию протеинкиназы C глюкоза оказывает свое стимулирующее влияние на синтез коллагена [80].

В последние годы появились данные о том, что эффект глюкозы может быть опосредован через изменение активности особых ядерных рецепторов, известных как PPAR- γ (peroxisome proliferator-acti-

vated receptor- γ). Экспрессия рецепторов этого типа обнаружена во многих органах, в том числе в почках, мышцах и жировой ткани. Установлен факт экспрессии PPAR- γ в мезангиоцитах [55]. В условиях избытка глюкозы мезангиальные клетки уменьшают экспрессию PPAR- γ , что сопровождается повышением продукции коллагена I типа. Восстановление активности PPAR- γ препятствует активации синтеза коллагена [79].

Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) в настоящее время рассматривается как один из ключевых медиаторов в развитии ДН [10]. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано повышение экспрессии ТФР- β [16, 18, 25, 37, 62] и рецепторов ТФР- β типов I [38] и II [11, 28, 35, 38] в почках при СД. Установлено, что синтез ТФР- β возрастает уже в первые дни после индукции диабета и совпадает по времени с увеличением синтеза коллагена. Введение инсулина уменьшает выраженность изменений экспрессии генов ТФР- β [60] и его рецепторов [38], что подтверждает ведущую роль гипергликемии в возникновении этих изменений. Стимулирующее влияние высокого уровня глюкозы на синтез ТФР- β клубочковыми клетками показано *in vitro* [74]. Промежуточным звеном в этом эффекте глюкозы могут быть гликирование белков [16, 61] и активация протеинкиназы C [44]. Помимо стимуляции гена ТФР- β , высокая концентрация глюкозы повышает экспрессию рецепторов ТФР- β типа II в мезангиоцитах [35]. Влияние глюкозы на эти рецепторы также осуществляется через протеинкиназу C [11].

Показано, что блокада рецепторов ТФР- β тормозит индуцированный высоким уровнем глюкозы синтез коллагена подоцитами [32]. Это доказывает роль ТФР- β как ключевого медиатора влияния глюкозы на синтез коллагена. Активируя синтез коллагена и других компонентов матрикса (фибронектина, ламинина), ТФР- β способствует утолщению БМ и расширению мезангия при СД [10, 74]. Кроме того, ТФР- β ускоряет развитие фиброза интерстиция, по-видимому, за счет стимуляции синтеза компонентов матрикса клетками эпителия канальцев и интерстициальными фибробластами [25].

Установлено, что при ДН нарушена почечная регуляция уровня ТФР- β в крови. Если в норме почки удаляют ТФР- β из циркуляции, то у больных СД, они, напротив, становятся поставщиками этого фактора [68].

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) также участвует в развитии ДН. Резкое повышение экспрессии гена этого фактора обнаружено в корковом веществе почек при экспериментальном СД, при этом наиболее выраженное повышение (в 27 раз) зафиксировано в клубочках [64]. У больных СД типа I показана прямая связь между клубочковой экспрессией гена ФРСТ и альбуминурией [6]. ФРСТ оказывает стимулирующее влияние на продукцию коллагена и фибронектина мезангиоцитами [64]. Синтез ФРСТ в этих клетках запускает глюкоза посредством стимуляции протеинкиназы C [51] и ТФР- β [51, 64]. Экспрессию гена ФРСТ в клетках проксимальных канальцев также стимулирует ТФР- β и в меньшей степени фактор роста гепатоцитов. ФРСТ в свою очередь повышает про-

дукцию фибронектина в канальцевых клетках и коллагена в интерстициальных фибробластах [76]. Таким образом, ФРСТ способствует формированию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза при СД. Роль других факторов роста в развитии ДН нуждается в уточнении.

Ангиотензин II также играет важную роль в активации синтеза коллагена при ДН. Показано, что глюкоза может стимулировать продукцию ангиотензина II мезангиальными клетками [69, 78]. Последний повышает экспрессию в мезангиоцитах ТФР- β , который в свою очередь стимулирует продукцию компонентов мезангиального матрикса [9, 69].

Эндотелин I способен повышать синтез коллагена в клубочках. Глюкоза, активируя протеинкиназу C, значительно усиливает влияние эндотелина на синтез коллагена в мезангиоцитах [30].

Активность коллагенолитических ферментов имеет принципиальное значение для создания условий, при которых коллаген может накапливаться в почках. Известно, что основную роль в катаболизме коллагена и других белков межклеточного матрикса играют ферменты из группы матричных металлопротеиназ. В почках при СД обнаружена пониженная активность этих ферментов [20, 46, 71]. Поскольку снижению активности металлопротеиназ препятствует введение инсулина, вероятно роль гипергликемии в возникновении этой аномалии.

Известно, что в физиологических условиях активность металлопротеиназ регулируется на нескольких уровнях. На этапе транскрипции синтез этих ферментов контролируют протеинкиназа C и некоторые ростовые факторы. Показано, что торможение синтеза металлопротеиназ при высоком уровне глюкозы связано с эффектом ТФР- β [45], а также ангиотензина II [69]. Синтезируются металлопротеиназы в виде неактивных предшественников, которые активируются другими металлопротеиназами или плазмином. Чрезмерной активации металлопротеиназ препятствует их связывание с тканевыми ингибиторами. По современным представлениям, снижение активности металлопротеиназ при СД связано с уменьшением влияния плазмина на процесс их активации [45], что может объясняться повышением синтеза ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в почках [26]. Другой причиной снижения ферментативной активности является гиперпродукция тканевого ингибитора металлопротеиназ [46].

Помимо металлопротеиназ, в деградацию коллагена вовлечены лизосомальные катепсины, хотя последние, по-видимому, играют в этом процессе второстепенную роль. Имеются данные об инсулинзависимом снижении активности катепсинов D [54], B и L [58, 71] в почках при экспериментальном СД. Предполагают, что сниженная активность лизосомальных ферментов способствует развитию гипертрофии почек на ранних стадиях ДН.

Гликирование коллагена. При рассмотрении роли изменений активности коллагенолитических ферментов следует учесть, что при СД этим ферментам приходится "иметь дело" с коллагеном с измененной структурой и физико-химическими свойствами. Как известно, хроническая гипергликемия ин-

тенсифицирует процессы неферментативного гликирования коллагена. Это приводит к накоплению в различных тканях, в том числе в почках, промежуточных и поздних продуктов гликации, таких как фурузин, пентозидин и N-карбоксиметил-лизин [49]. Оказалось, что продукты гликирования коллагена обладают меньшей растворимостью и повышенной устойчивостью к действию металлопротеиназ [47, 50]. Кроме того, гликирование коллагена может изменять продукцию металлопротеиназ и их ингибиторов *in situ*. Установлено, что гликированный коллаген снижает синтез мезангиоцитами металлопротеиназы-2, расщепляющей коллаген IV типа, и повышает продукцию ингибитора металлопротеиназ [7].

Таким образом, воздействие гипергликемии и/или недостаток инсулина при СД запускает целый каскад биохимических изменений в клубочках, канальцах и интерстиции почек, приводящих к активации синтеза коллагена. Наряду с этим в почках снижается активность коллагенолитических ферментов и активируется гликирование коллагена. Итогом таких изменений является избыточная аккумуляция коллагена, которая становится ключевым звеном в развитии диабетического нефросклероза.

II. Маркеры метаболизма коллагена в диагностике ДН

Экскреция коллагена и его метаболитов с мочой. Состояние обмена коллагена можно оценивать по содержанию различных типов коллагена и их метаболитов в моче. Изучение развития ДН у мышей линии db/db показало, что о развитии патологических изменений в клубочках можно судить по увеличению экскреции коллагена IV типа с мочой [14]. В ряде клинических работ также показано увеличение экскреции данного типа коллагена у больных СД с нефропатией [13, 42, 56]. Установлено, что экскреция коллагена IV типа взаимосвязана со степенью морфологических изменений клубочков, канальцев и интерстиция почек и отражает накопление коллагена в этих структурах [57]. Авторы цитируемых работ делают вывод, что содержание коллагена IV типа в моче может являться ранним маркером ДН. Поскольку экскреция коллагена в большей степени, чем альбуминурия, отражает процессы аккумуляции коллагена в почках [57] и более тесно связана с их фильтрационной функцией [13], определение экскреции коллагена может иметь самостоятельное диагностическое значение.

Другой подход основан на выявлении в моче продуктов обмена коллагена. О метаболизме коллагена можно судить по экскреции с мочой гидроксипролина, так как в других белках эта аминокислота отсутствует. Гидроксипролин присутствует в моче в виде свободной и пептидно-связанной фракций. Нами [5] и другими исследователями [4] зафиксировано повышение экскреции пептидно-связанного гидроксипролина у больных СД типа 1 с микроальбуминурией и протеинурией. Очевидно, это отражает процессы избыточного синтеза и частичного распада коллагена в клубочках и интерсти-

ции почек при СД. Вместе с тем следует помнить, что патология других органов (в частности, костной системы) также может быть причиной изменений экскреции гидроксипролина.

Для оценки обмена коллагена IV типа можно определять экскрецию его карбокситерминального фрагмента. Показано, что содержание этого фрагмента в моче у больных СД типа 1 без явной нефропатии коррелирует с размерами почек и скоростью клубочковой фильтрации [72].

Уровень коллагена и его метаболитов в крови. Некоторые исследователи предлагают использовать измерения концентрации коллагеновых белков и их метаболитов в крови для суждения о сдвигах в метаболизме коллагена. В ряде работ выявлено увеличение уровня коллагена III и IV типов [34], пептидно-связанного и белково-связанного гидроксипролина [4] у больных СД в сыворотке крови, причем степень этого увеличения отражала выраженность ДН. Другие авторы не выявили изменений сывороточного уровня коллагена IV типа у больных СД с разными стадиями нефропатии [15].

Продукты гликирования коллагена. Для интегральной оценки качества гликемического контроля при СД предложено определять продукты гликирования кожного коллагена, такие как фурузин, пентозидин и N-карбоксиметил-лизин, а также устойчивость коллагена к действию пепсина и кислот. Доказано, что данные маркеры гликирования коллагена являются независимыми предикторами развития нефро-, ретино- и нейропатии у больных СД типа 1 [49].

Активность коллагенолитических ферментов и их ингибиторов. Важная роль коллагенолитических ферментов и их ингибиторов в развитии ДН объясняет попытки некоторых исследователей использовать их в качестве диагностических и прогностических маркеров этого осложнения. Выявлено, что признаком ДН при СД типа 1 является повышенная активность металлопротеиназ 2-го и 9-го типов в моче [19]. Повышение активности металлопротеиназы 9-го типа в плазме крови оказалось предиктором развития ДН у больных СД типа 2 [21]. Наличие ДН у больных СД типа 2 было также ассоциировано с повышенным сывороточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ [34].

ТФР-β. Повышенная экскреция ТФР-β с мочой обнаружена у больных СД [41]. По некоторым данным, экскреция ТФР-β взаимосвязана с развитием нефропатии. Показано, что содержание ТФР-β в моче отражает степень экспансии мезангия, что повышает диагностическую значимость этого маркера [65]. Наряду с ростом экскреции ТФР-β у больных ДН наблюдается высокий уровень активной формы ТФР-β в сыворотке крови [27].

Таким образом, лабораторные маркеры метаболизма коллагена у больных СД дают ценную информацию о развитии процессов склерозирования в почках и могут использоваться с целью диагностики и мониторинга течения нефропатии. Для уточнения прогностического значения маркеров обмена коллагена при ДН требуются дальнейшие исследования.

III. Подходы к коррекции обмена коллагена при ДН

Контроль гликемии. Пусковая роль гипергликемии в развитии нарушений метаболизма коллагена при СД определяет важность оптимального гликемического контроля для их коррекции. Снижение гликемии оказывает непосредственное влияние на степень гликации коллагена. В рамках исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) установлено, что интенсивная инсулинотерапия снижает содержание продуктов гликации коллагена у больных СД типа 1 [49].

Глитазоны. Открытие роли PPAR- γ в активации синтеза коллагена при СД позволило с новых позиций изучить влияние сахарпонижающих агонистов PPAR- γ тиазолидиндионов (глитазонов) на развитие ДН. Опыты на культурах мезангиальных клеток показали, что глитазоны, стимулируя PPAR- γ , препятствуют реализации влияния глюкозы на синтез коллагена [79]. При экспериментальном СД глитазоны снижают индуцированную высокой гликемией гиперпродукцию протеинкиназы С, ТФР- β и компонентов мезангиального матрикса в клубочках почек, причем эти эффекты не связаны с повышением чувствительности к инсулину [36]. Кроме того, глитазоны уменьшают экспрессию PAI-1 в клубочках, что может способствовать повышению активности металлопротеиназ [55]. У больных СД типа 2 с микроальбуминурией терапия глитазонами приводит к снижению сывороточного уровня коллагена IV типа и экскреции альбумина с мочой [52]. Потенциальные нефропротективные свойства глитазонов нуждаются в дальнейшем изучении.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, доказали, что применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II при СД задерживает развитие нефропатии. Помимо влияния на системную и почечную гемодинамику, большую роль в механизме нефропротективного действия этих препаратов играют негемодинамические эффекты. В экспериментальных работах установлено, что при диабете ингибиторы АПФ уменьшают экспрессию в почках протеинкиназы С [59], ТФР- β [20, 25, 37] и его рецептора [28], а также PAI-1 [73]. Кроме того, ингибиторы АПФ уменьшают дисбаланс между снижением активности металлопротеиназ и повышением экспрессии их ингибитора и уменьшают аккумуляцию коллагена в клубочках [46] и каналах [25]. Проведенное в Японии проспективное (24 мес) исследование показало, что ингибиторы АПФ уменьшают экскрецию коллагена IV типа с мочой у больных СД типа 2 с нормо- и микроальбуминурией [56]. Эти данные указывают на то, что ингибиторы АПФ могут давать антифибротический эффект при ДН.

Влияние антагонистов ангиотензиновых рецепторов на обмен коллагена при СД менее изучено. В эксперименте показано, что валсартан снижает экспрессию ТФР- β в клубочках и предупреждает утолщение БМ и экспансию мезангия при СД [37]. Лозартан блокирует ингибирующее влияние ангио-

тензина II на продукцию коллагеназы мезангиоцитами [69]. Его применение у больных СД типа 2 сопровождается снижением уровня ТФР- β в крови [22] и моче [29].

Гликозаминогликаны являются перспективными препаратами для лечения ДН. Установлено, что гликозаминогликаны уменьшают альбуминурию и тормозят развитие морфологических изменений в почках при СД [1]. Одним из механизмов их нефропротективного действия является влияние на обмен коллагена. Показано, что гепарины снижают синтез коллагена IV типа клетками клубочков и при длительном применении препятствуют его накоплению в мезангии [24]. Очевидно, эти эффекты связаны с тем, что гепарины предотвращают вызываемую гипергликемией активацию гена ТФР- β [77].

Гиполипидемические средства. Гиполипидемические препараты занимают важное место в лечении ДН, причем их нефропротективные свойства определяются не только влиянием на обмен липидов. Показано, что статины уменьшают синтез ТФР- β в клубочках почек при экспериментальном СД [40, 62] и тормозят развитие гломерулосклероза [40]. Имеются данные о том, что длительная (в течение 6 мес) терапия пробуколом уменьшает экскрецию коллагена IV типа с мочой у больных СД типа 2 с нормо- и микроальбуминурией [56].

Блокаторы реакций неферментативного гликирования. Наиболее изученным препаратом данного класса является аминугуанидин. Основным механизмом его нефропротективного действия считается торможение процессов неферментативного гликирования долгоживущих белков, в том числе коллагена. В последние годы получены новые данные об эффектах этого препарата при СД. В экспериментах показано, что аминугуанидин блокирует повышенную активность протеинкиназы С [59], препятствует увеличению экспрессии ТФР- β и тормозит развитие нефросклероза [20]. Перспективной задачей является создание других веществ, обрывающих процесс формирования поздних продуктов гликации. Введение одного из таких веществ (ALT-711) животным с экспериментальным СД привело к снижению почечного синтеза ТФР- β , ФРСТ и коллагена, уменьшению альбуминурии и торможению развития склероза клубочков и интерстиция [23].

Перспективные подходы. Ряд новых подходов к лечению ДН связаны с появлением средств, способных блокировать разные этапы влияния глюкозы на синтез коллагена. На моделях СД у животных показано, что ингибиторы β -изоформы протеинкиназы С снижают синтез ТФР- β и продукцию компонентов мезангиального матрикса, уменьшают альбуминурию и способствуют замедлению темпов развития нефросклероза [39, 43].

Другим объектом потенциального терапевтического вмешательства является ТФР- β . Важная роль этого фактора в развитии диабетического гломерулосклероза позволяет предполагать, что применение ингибиторов ТФР- β сможет замедлить развитие ДН. В эксперименте введение антител к ТФР- β животным с СД уменьшало синтез компонентов межклеточного матрикса [68], выраженность морфологических изменений в клубочках и предупре-

ждало снижение функции почек [10]. Обнадеживающие результаты дало использование траниласта — ингибитора синтеза коллагена, взаимодействующего с ТФР- β . По предварительным данным, препарат подавляет образование коллагена и замедляет снижение функции почек у пациентов с СД и выраженной нефропатией [70].

Снижать образование ТФР- β и задерживать формирование гломерулосклероза при экспериментальном СД способны антиоксиданты, в частности α -липоевая кислота [48], витамины С и Е [18]. Однако способность антиоксидантов задерживать развитие нефропатии у больных СД остается недоказанной.

Синтез ТФР- β и коллагена в почках способен уменьшать антагонисты эндотелиновых рецепторов [17] и блокаторы гликации альбумина [16]. Возможно, в будущем эти препараты займут свое место в арсенале средств для лечения ДН.

Таким образом, коррекция обмена коллагена является важным аспектом нефропротективной терапии при СД. Изучение влияния на метаболизм коллагена различных групп лекарственных средств расширяет наши представления о механизме действия используемых в лечении ДН препаратов, таких как ингибиторы АПФ, гепарины, статины. Кроме того, появляется возможность наметить перспективные подходы к лечению данного осложнения, основанные на применении ингибиторов протеинкиназы С, блокаторов ТФР- β , антиоксидантов, глитазонов и других препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бондарь И. А., Климонтов В. В. // Пробл. эндокринолог. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 25–30.
- Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000. — С. 46–79.
- Кабурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. — СПб., 2000.
- Казакова И. А., Трусов В. В., Черемискина И. Б. // Клин. лаб. диагн. — 2003. — № 10. — С. 19–22.
- Климонтов В. В., Ким Л. Б., Березовская Г. А., Пауль Г. А. // Эндокринология Сибири: Материалы 2-й Сибирской конференции эндокринологов. — Красноярск, 2003. — С. 70–72.
- Adler S. G., Kang S. W., Feld S. et al. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60, N 6. — P. 2330–2336.
- Anderson S. S., Wu K., Nagase H. et al. // Cell Adhes. Commun. — 1996. — Vol. 4, N 2. — P. 89–101.
- Babazono T., Kapor-Drezgic J., Dlugosz J. A., Whiteside C. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 4. — P. 668–676.
- Border W. A., Noble N. A. et al. // Hypertension. — 1998. — Vol. 36. — P. 181–188.
- Chen S., Jim B., Ziyadeh F. N. // Semin. Nephrol. — 2003. — Vol. 23, N 6. — P. 532–543.
- Chuang L. Y., Guh J. Y., Liu S. F. et al. // Biochem. J. — 2003. — Vol. 15, N 375, Pt 2. — P. 385–393.
- Cohen M. P., Wu V. Y., Cohen J. A. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 239, N 1. — P. 91–94.
- Cohen M. P., Lautenslager G. T., Shearman C. W. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 8. — P. 914–918.
- Cohen M. P., Lautenslager G. T., Shearman C. W. // Metabolism. — 2001. — Vol. 50, N 12. — P. 1435–1440.
- Cohen M. P., Shearman C. W., Lautenslager G. T. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 5. — P. 1324–1327.
- Cohen M. P., Ziyadeh F. N., Hong S. W. et al. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61, N 6. — P. 2025–2032.
- Cosenzi A., Bernobich E., Trevisan R. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2003. — Vol. 42, N 6. — P. 752–756.
- Craven P. A., DeRubertis F. R., Kagan V. E. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8, N 9. — P. 1405–1414.
- Danne T., Spiro M. J., Spiro R. G. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, N 1. — P. 170–177.
- Davis B. J., Forbes J. M., Thomas M. C. et al. // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47, N 1. — P. 89–97.
- Ebihara I., Nakamura T., Shimada N., Koide H. // Am. J. Kidney Dis. — 1998. — Vol. 32, N 4. — P. 544–550.
- Esmatjes E., Flores L., Inigo P. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16. — Suppl. 1. — P. 90–93.
- Forbes J. M., Thallas V., Thomas M. C. et al. // FASEB J. — 2003. — Vol. 17, N 12. — P. 1762–1764.
- Gambaro G., D'Angelo A., Del Prete D. et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 530–534.
- Gilbert R. E., Cox A., Wu L. L. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 3. — P. 414–422.
- Hagiwara H., Kaizu K., Uriu K. et al. // Thrombos. Res. — 2003. — Vol. 111, N 4–5. — P. 301–309.
- Hellmich B., Schellner M., Schatz H., Pfeiffer A. // Metabolism. — 2000. — Vol. 49, N 3. — P. 353–359.
- Hill C., Logan A., Smith C. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 4. — P. 495–500.
- Houlihan C. A., Akdeniz A., Tsalamandris C. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 6. — P. 1072–1077.
- Hua H., Goldberg H. J., Fantus I. G., Whiteside C. I. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50, N 10. — P. 2376–2383.
- Idris I., Donnelly R. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 6. — P. 674–692.
- Iglesias-de la Cruz M. C., Ziyadeh F. N., Isono M. et al. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62, N 3. — P. 901–913.
- Ikedo S., Makino H., Haramoto T. et al. // J. Diabet. Complications. — 1991. — Vol. 5, N 2–3. — P. 186–188.
- Ishimura E., Nishizawa Y., Shoji S., Mori H. // Life Sci. — 1996. — Vol. 58, N 16. — P. 1331–1337.
- Isono M., Mogyrosi A., Han D. C. et al. // Am. J. Physiol. — 2000. — Vol. 278, N 5. — P. F830–F838.
- Ishtiki K., Haneda M., Koya D. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49, N 6. — P. 1022–1032.
- Kalender B., Ozturk M., Tuncdemir M. et al. // Acta Histochem. — 2002. — Vol. 104, N 2. — P. 123–130.
- Kang M. J., Ingram A., Ly H. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, N 4. — P. 1677–1685.
- Kelly D. J., Zhang Y., Hepper C. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, N 2. — P. 512–518.
- Kim S. I., Han D. C., Lee H. B. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 80–87.
- Korpinen E., Teppo A. M., Hukkanen L. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 5. — P. 664–668.
- Kotajima N., Kimura T., Kanda T. et al. // J. Diabet. Complications. — 2000. — Vol. 14, N 1. — P. 13–17.
- Koya D., Haneda M., Nakagawa H. et al. // FASEB J. — 2000. — Vol. 14, N 3. — P. 439–447.
- Lal M. A., Brismar H., Eklof A. C., Aperia A. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61, N 6. — P. 2006–2014.
- McLennan S. V., Fisher E., Martell S. Y. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 77. — Suppl. — P. S81–S87.
- McLennan S. V., Kelly D. J., Cox A. J. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 268–275.
- McLennan S. V., Martell S. K., Yue D. K. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 8. — P. 2612–2618.
- Melhem M. F., Craven P. A., Liachenko J., DeRubertis F. R. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13, N 1. — P. 108–116.
- Monnier V. M., Bautista O., Kenny D. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 4. — P. 870–880.
- Mott J. D., Khalifah R. G., Nagase H. et al. // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52, N 5. — P. 1302–1312.
- Murphy M., Godson C., Cannon S. et al. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274, N 9. — P. 5830–5834.
- Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 308–313.
- Nerlich A. G., Schleicher E. D., Wiest I. et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 45, N 6. — P. 1648–1656.
- Nerurkar M. A., Satav J. G., Katiyare S. S. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31, N 2. — P. 119–122.
- Nicholas S. B., Kawano Y., Wakino S. et al. // Hypertension. — 2001. — Vol. 37, N 2, Pt 2. — P. 722–727.
- Nishimura M., Sasaki T., Ohishi A. et al. // Clin. Nephrol. — 2001. — Vol. 56, N 2. — P. 96–103.
- Okonogi H., Nishimura M., Utsunomiya Y. et al. // Clin. Nephrol. — 2001. — Vol. 55, N 5. — P. 357–364.
- Olbricht C. J., Geissinger B. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 41, N 4. — P. 966–972.

59. Osicka T. M., Yu Y., Panagiotopoulos S. et al. // *Diabetes*. — 2000. — Vol. 49, N 1. — P. 87–93.
60. Park I. S., Kiyomoto H., Abboud S. L., Abboud H. E. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, N 3. — P. 473–780.
61. Pugliese G., Pricci F., Romeo G. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, N 11. — P. 1881–1887.
62. Qin J., Zhang Z., Liu J. et al. // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64, N 2. — P. 565–571.
63. Razzaque M. S., Koji T., Taguchi T. et al. // *J. Pathol.* — 1994. — Vol. 174, N 2. — P. 131–138.
64. Riser B. L., Cortes P. // *Ren. Fail.* — 2001. — Vol. 23, N 3–4. — P. 459–470.
65. Sato H., Iwano M., Akai Y. et al. // *Am. J. Nephrol.* — 1998. — Vol. 18, N 6. — P. 490–494.
66. Scivittaro V., Ganz M. B., Weiss M. F. // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, N 4. — P. F676–F683.
67. Sharma K., Ziyadeh F. N. // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44, N 10. — P. 1139–1146.
68. Sharma K., Ziyadeh F. N., Alzahabi B. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 854–859.
69. Singh R., Alavi N., Singh A. K. et al. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, N 10. — P. 2066–2073.
70. Soma J., Sugawara T., Huang Y. D. et al. // *Nephron*. — 2002. — Vol. 92, N 3. — P. 693–698.
71. Song R. H., Singh A. K., Leehey D. J. // *Am. J. Nephrol.* — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 441–446.
72. Torffvit O., Wieslander J., Forsberg L. et al. // *J. Diabet. Complications*. — 1990. — Vol. 4, N 4. — P. 166–169.
73. Uehara Y., Hirawa N., Numabe A. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 3, N 4. — P. 327–336.
74. van Det N. F., Verhagen N. A., Tamsma J. T. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 834–840.
75. Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // *Diabetes*. — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95–103.
76. Wang S., Denichilo M., Brubaker C., Hirschberg R. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 1. — P. 96–105.
77. Weigert C., Brodbeck K., Haring H. U. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 935–943.
78. Zhang S.-L., Filep J. G., Hohman T. C. et al. // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 55. — P. 454–464.
79. Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639–F648.
80. Ziyadeh F. N., Fumo P., Rodenberger C. H. et al. // *J. Diabet. Complications*. — 1995. — Vol. 9, N 4. — P. 255–261.

Поступила 28.04.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.825.03:616.379-008.64].015.4

Ж. Е. Белая, О. М. Смирнова, И. И. Дедов

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Отделение дебюта сахарного диабета (зав. — проф. О. М. Смирнова) ГУ Эндокринологического научного центра РАМН, Москва

В течение многих лет физические упражнения рассматривали как благотворные в лечении сахарного диабета [1–3]. Эта терапия была признана полезной и широко использовалась медиками XIX и начала XX столетия. Вслед за открытием инсулина Джослин и другие исследователи рекомендовали физические нагрузки как один из трех принципов в управлении диабетом [51].

В настоящее время в связи с развитием новых возможностей в лечении сахарного диабета физическая нагрузка не рассматривается как единственная необходимая часть воздействия на каждого пациента с диабетом, как это было в прошлом [51, 52]. В последние 2 десятилетия во многих исследованиях, использующих новые технологии, изучали связь между физической формой и метаболическим контролем диабета. С публикацией новых клинических обзоров в большей мере становится очевидным, что упражнения могут быть терапевтическим инструментом у разных пациентов с диабетом [1–3, 6, 46, 50–52] или риском развития диабета [18, 31, 49, 62], но их действие, как и любой другой терапии, должно быть вполне понятно. С практической точки зрения это означает, что врачи должны понимать и анализировать как риск, так и выигрыш от физической активности для каждого отдельного больного [52]. С другой стороны, общепризнанно, что физические упражнения связаны с улучшением качества жизни и благотворно влияют на кардиоваскулярную систему, следовательно, метаболический контроль не должен быть только одним критерием в оценке благотворного эффекта от тренирующих программ для пациентов с диабетом [3, 51, 52]. Важно рекомендовать пациентам оптимальные тренировки для улучшения гликемиче-

ского контроля и состояния сердечно-сосудистой системы или помочь подобрать адекватную терапию в случае самостоятельного выбора пациентом вида физической нагрузки.

Классификация интенсивности физической нагрузки

По рекомендациям Американской диабетической ассоциации за 2003 г., степень интенсивности физической нагрузки классифицируется следующим образом (табл. 1) [52].

Энергетический метаболизм во время физической активности

Непосредственным источником энергии, необходимым для обеспечения мышечных сокращений, является аденозинтрифосфат (АТФ). Энергия в мышце образуется в результате гидролиза АТФ специфическими участками миозина, обладающими АТФазной активностью и обеспечивающими способность мышцы к сокращению. Для активации обратного захвата ионов кальция саркоплазматическим ретикулом также требуется АТФ [5, 8]. Содержание АТФ в мышце составляет 5 ммоль/кг сырой массы ткани. Это обеспечивает интенсивную работу в течение 0,5–1,5 с или 3–4 одиночных сокращений максимальной силы [4]. Ресинтез АТФ может протекать с участием кислорода (аэробно) или без участия кислорода (анаэробно) [4, 5, 7].

Виды анаэробных механизмов. 1. Креатинфосфокиназный — обеспечивает ресинтез АТФ за счет реакции перефосфорилирования между креатин-

Таблица 1

Классификация интенсивности физической нагрузки, базирующаяся на физической активности продолжительностью до 60 мин

Интенсивность	Относительная интенсивность		
	$VO_{2\max}$, %	максимальная ЧСС, %*	испытываемое усилие**
Очень легкая	< 20	< 35	< 10
Легкая	20—39	35—54	10—11
Средняя	40—59	55—69	12—13
Тяжелая	60—84	70—89	14—16
Очень тяжелая	> 85	> 90	17—19
Максимальная***	100	100	20

Примечание. $VO_{2\max}$ — максимальное потребление кислорода — это максимальная способность усвоения кислорода при максимальном усилии. * — максимальная ЧСС = 220 — возраст (предпочтительно и рекомендуется, чтобы ЧСС_{max} была измерена в течение максимального теста, классифицирующего тренировки, если это возможно); ** — уровень величины испытываемого усилия по шкале Борга 6—20 (испытываемый субъективно оценивает величину усилия во время выполнения физической нагрузки в виде цифрового рейтинга, который соответствует испытываемой относительной интенсивности физической нагрузки). При использовании шкалы Борга, представляющей собой шкалу оценки в диапазоне 6—20, интенсивность физической нагрузки будет в пределах 12—13 (довольно значительная), 15—16 (значительная) [7]; *** — максимальный уровень — средний уровень, достигнутый в течение максимальных тренировок у здоровых взрослых.

фосфатом (КФ) и аденозиндифосфатом (АДФ). При этом 1 моль КФ достаточно для образования 1 моль АТФ. Запасы АТФ и КФ могут удовлетворить энергетические потребности мышц лишь в течение 3—15 с спринтерского бега [7].

2. Гликолитический (лактатный) — обеспечивает ресинтез АТФ в процессе ферментативного анаэробного расщепления гликогена мышц или глюкозы крови, заканчивается образованием молочной кислоты. При этом 1 моль глюкозы достаточно для образования 2 моль АТФ, а 1 моль гликогена — для образования 3 моль АТФ. Данный механизм обеспечивает несколько минут физической активности [7].

Аэробный механизм ресинтеза АТФ включает в себя гликолиз, цикл Кребса и цепочку переноса электронов, что в целом называется клеточным дыханием [4, 5, 7]. Энергетическими субстратами аэробного окисления служат глюкоза, жирные кислоты, частично аминокислоты, а также промежуточные метаболиты гликолиза (молочная кислота) и окисления жирных кислот (кетонные тела). При окислении 1 моль глюкозы образуется 38 моль АТФ, а при окислении 1 моль пальмитиновой кислоты — 129 моль АТФ [7, 8].

Анаэробные механизмы являются основными в энергообеспечении при кратковременных упражнениях высокой интенсивности, а аэробные — при длительной нагрузке умеренной интенсивности [4, 7]. Тренировки анаэробной направленности повышают активность гликолитических ферментов и ферментов АТФ—КФ, не влияя на окислительные ферменты. С другой стороны, тренировки аэробной направленности повышают активность окислительных ферментов и не влияют ни на гликолитические ферменты, ни на ферменты АТФ—КФ.

Это подтверждает принцип специфичности физиологических адаптационных реакций в зависимости от направленности тренировки [7].

Общие принципы метаболической регуляции физической активности

Потребление кислорода всем телом в течение физической активности может увеличиваться в 20 раз, а в работающей мышце даже больше [52]. Необходимую в этих обстоятельствах энергию скелетная мышца расходует со значительно большей скоростью, чем в состоянии покоя. Интенсивно используются собственные глюкоза и триглицериды, свободные жирные кислоты, полученные из жировой ткани, а также триглицериды и глюкоза, освободившиеся из печени [4, 5, 7]. Для сохранения нормальной функции центральной нервной системы уровень глюкозы крови должен быть постоянным в течение физической активности [7]. Гипогликемия при физической нагрузке изредка встречается и у индивидов без диабета [7]. Поддержание нормогликемии в течение упражнений большей частью опосредовано гормонами [5, 7]. В общем упражнения характеризуются уменьшением секреции инсулина и увеличением секреции глюкагона, катехоламинов [39], кортизола и гормона роста [7]. Сигналом для гормональных изменений и изменений в нервной системе служит стимуляция афферентных нервов в работающих конечностях [7]. Общая схема гормонального контроля и взаимодействия между головным мозгом, печенью, мышцами и жировой тканью в контроле гомеостаза глюкозы во время физической активности в норме представлена на рис. 1 [51]. При большинстве видов физических упражнений взаимодействие глюкагона и инсулина управляет мобилизацией глюкозы печенью, в то время как взаимодействие между адреналином и инсулином управляет поглощением глюкозы мышцами и выходом свободных жирных кислот из жировой ткани. Увеличение концентрации свобод-



Рис. 1. Гормональный контроль гомеостаза глюкозы во время физической активности в норме.

СЖК плазмы — свободные жирные кислоты плазмы. Модифицировано из [51].

ных жирных кислот также влияет на метаболизм глюкозы, приводя к снижению скорости окисления мышечного гликогена. Соотношение свободные жирные кислоты—глюкоза регулирует общий и мышечный метаболизм глюкозы как при повышенном, так и при сниженном уровне инсулина [51].

Регуляция метаболизма глюкозы во время упражнений средней интенсивности

Упражнения средней интенсивности являются интересным примером эугликемического гомеостаза. Установлено точное соответствие между увеличением продукции и потребления глюкозы [7, 46, 50]. Увеличение уровня глюкагона и снижение концентрации инсулина являются первичным механизмом координации увеличения гликогенолиза и глюконеогенеза в печени с увеличением потребления глюкозы во время упражнений умеренной интенсивности [7, 46, 50, 51]. Подавление секреции инсулина ниже его уровня натощак осуществляется активацией α -адренорецепторов [11, 55] как через симпатическую иннервацию островков, так и через циркулирующие катехоламины. Уменьшение секреции инсулина является важным, так как увеличение продукции глюкозы печенью активируется глюкагоном [7, 64]. Уменьшение уровня инсулина и увеличение концентрации глюкагона приводит к соответствующему увеличению продукции глюкозы [69, 70]. Изменения в концентрации глюкагона и инсулина играют важную физиологическую роль, отвечая практически за все увеличение гликогенолиза и глюконеогенеза в печени в течение упражнений средней интенсивности [46]. Несмотря на то что изменения концентраций инсулина и глюкагона в отдельности очень важны, наиболее важно их взаимодействие [5, 46]. Само по себе увеличение содержания глюкагона, как и независимое уменьшение концентрации инсулина, влияют на увеличение продукции глюкозы печенью, однако соотношение между ними (одновременное увеличение уровня глюкагона и снижение содержания инсулина) оказывает значительно большее влияние на продукцию глюкозы. В частности, когда было допущено снижение уровня инсулина по сравнению с базальной концентрацией увеличение содержания глюкагона примерно в 4 раза превысило увеличение продукции глюкозы. Следовательно, в течение упражнений, как и во время отдыха, снижение уровня инсулина повышает чувствительность печени к действию глюкагона. Кроме того, снижение содержания инсулина не влияет на печеночную продукцию глюкозы, когда уровни биологически активного глюкагона подавляются использованием соматостатина [51].

Таким образом, соотношение глюкагона и инсулина является важным регулятором продукции глюкозы в течение упражнений средней интенсивности [33, 66]. Катехоламины играют роль в увеличении продукции глюкозы, вероятно, через глюконеогенез только в течение пролонгированных тренировок, длящихся более 2 ч [47]. Как показали исследования на животных, концентрация катехоламинов в течение 40 мин упражнений средней интенсивности увеличивается умеренно и предпо-

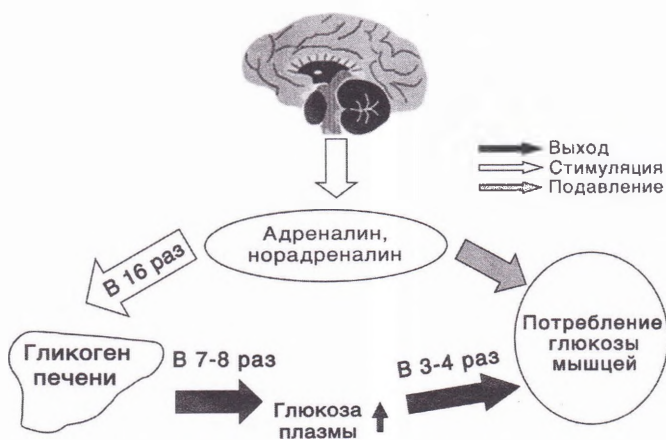


Рис. 2. Схематическое изображение современной концепции регуляции метаболизма глюкозы во время упражнений высокой интенсивности ($> 80\% \text{VO}_{2\text{max}}$).

Объяснения в тексте. Модифицировано из [46].

жительно оказывает незначительное влияние на возрастание продукции глюкозы [46].

Регуляция метаболизма глюкозы во время упражнений высокой интенсивности

Во время упражнений высокой интенсивности контроль продукции глюкозы смещается от панкреатических гормонов к катехоламинам [46]. Во время упражнений умеренной интенсивности уровень катехоламинов в плазме увеличивается лишь в 2—4 раза [41], тогда как при упражнениях высокой интенсивности происходит заметное (в 14—18 раз) увеличение содержания как адреналина, так и норадреналина [12, 38, 44, 57] до уровней, наблюдающихся при феохромоцитоме. Главное опознаваемое различие в глюкорегуляции упражнений высокой интенсивности состоит в том, что увеличение продукции глюкозы печенью больше не соответствует, а фактически превосходит увеличение потребления глюкозы [46, 50—52]. Методикой пошаговой меченной инфузии глюкозы показано, что продукция глюкозы может увеличиваться в 7—8 раз [44, 57], а потребление глюкозы увеличивается только в 3 раза и поэтому гипергликемия должна присутствовать при выполнении этого типа упражнений. Это ограничение в потреблении глюкозы происходит из-за значительной катехоламиновой стимуляции гликогенолиза в мышце [46]. На рис. 2 представлено схематическое изображение регуляции метаболизма глюкозы во время упражнений высокой интенсивности. "Прямой" сигнал, возникающий в головном мозге, увеличивает симпатический выход, что в результате приводит к увеличению уровня циркулирующего адреналина и норадреналина в 14—16 раз. Темные стрелки и их ширина показывают увеличение продукции глюкозы и ее потребления; различия между их приращением приводят к гипергликемическому ответу. Широкая заштрихованная стрелка показывает, что в это же время адренергическая стимуляция сокращающейся мышцы способствует гликогенолизу (не показано), что ограничивает увеличение потребления глюкозы из циркуляции.

Несмотря на увеличение концентрации глюкозы плазмы, вызванной разницей продукции и потребления глюкозы, концентрация инсулина плазмы не меняется или возрастает [46, 50]. Высокие концентрации катехоламинов (действующих через доминирующий α -адренергический эффект) могут предотвратить стимуляцию глюкозой секреции инсулина и уменьшить действие инсулина. Следует отметить значительное увеличение уровня инсулина плазмы, которое продолжается до 60 мин во время периода восстановления [46, 57], что опосредовано гипергликемией и подавлением адренергического влияния, начинающегося немедленным и быстрым уменьшением концентрации адреналина и норадреналина. Это отражает быстрое уменьшение ингибирования α -рецепторами ответа β -клеток на гипергликемию. Одновременное увеличение концентрации глюкозы и инсулина создает благоприятную среду для восстановления по крайней мере части мышечного гликогена, который используется значительно быстрее в течение упражнений высокой интенсивности, чем в течение упражнений средней или слабой интенсивности [46].

Такое быстрое восстановление мышечного гликогена важно в условиях часто повторяющихся кратких выполнений упражнений высокой интенсивности.

Поглощение глюкозы мышцами во время физических нагрузок

Тренировки характеризуются увеличением использования глюкозы и, по-видимому, парадоксальным снижением в циркуляции концентрации инсулина. Поэтому тренировки должны стимулировать инсулиннезависимое поглощение глюкозы, усиливать действие инсулина или влиять на оба эти процесса [1, 50]. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что сокращение мышц может стимулировать потребление глюкозы при полном отсутствии инсулина и тренировки не изменяют структуру или функцию инсулиновых рецепторов [51].

Известно, что потребление глюкозы мышцами увеличивается, несмотря на снижение уровня инсулина, так как тренировки приводят к перемещению GLUT-4-транспортёра из другого пула, чем инсулин [17, 19], и индуцированное упражнениями увеличение потребления глюкозы не зависит от сигнала инсулина [56]. Механизмы поглощения глюкозы схематично представлены на рис. 3 [50]. Инсулин и сокращение мышцы независимо облегчают транспорт глюкозы сквозь мембрану путем использования переносчиков GLUT-4 [45]. Соответствующий эффект имеет кумулятивный характер и улучшает транспорт глюкозы не только во время, но и после упражнений [50].

Регуляция поглощения глюкозы в скелетной мышце в течение тренировки и после двигательной активности в полной мере не изучена [53]. В настоящее время считается, что, когда мышца начинает сокращение, как минимум 2 внутриклеточных механизма приводят к увеличению скорости транспорта глюкозы через перемещение GLUT-4-везикул [53]. Первый механизм зависит от интенсивности и частоты нервной стимуляции и инициируется

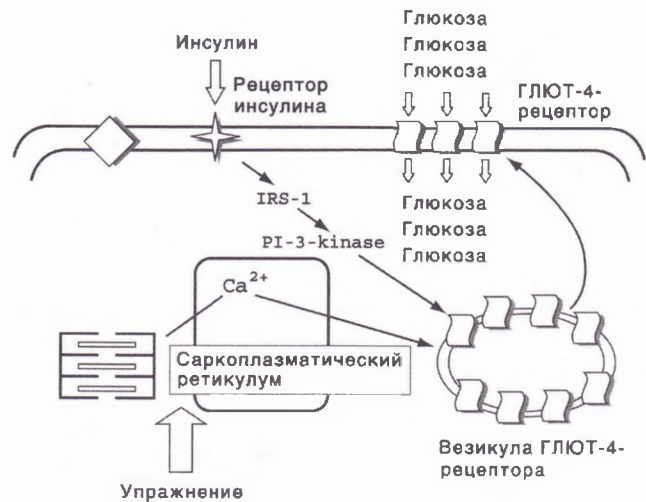


Рис. 3. Поглощение глюкозы скелетной мышцей во время сокращения.

IRS-1 — субстрат рецептора инсулина 1; PI-3-kinase — фосфатидилинозитол-3-киназа; Ca²⁺ — ионизированный кальций. Модифицировано из [50].

увеличением концентрации внутриклеточного кальция [28, 53]. Этот путь, возможно, включает в себя протеинкиназу C и другие неизвестные сигнальные белки [16, 32]. Другой путь, который является механизмом обратной связи, активируется через метаболический стресс, когда мышечной клетке начинает не хватать АТФ, КФ, гликогена и/или кислорода [9, 50]. Этот путь, вероятно, вовлекает 5-АМФ-активную протеинкиназу [25, 34, 50] как контроль энергетического статуса и затем, возможно, NO-синтазу [10, 22]. Этот же механизм, возможно, увеличивает транспорт глюкозы, когда мышца находится в состоянии гипоксии [43]. Также могут существовать дополнительные факторы, такие как аденозин [24, 63], β -эндорфин [21] и брадикинин [37], влияющие на транспорт глюкозы во время мышечных сокращений. Однако эти механизмы недостаточно понятны в настоящее время.

Физические тренировки приводят к активации инсулиннезависимого пути поглощения глюкозы и усиливают действие инсулина как во время, так и после нагрузки [20, 30, 48, 50]. Усиление действия инсулина опосредуется через субстраты рецептора инсулина 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) в скелетной мышце [48] и реализуется через фосфатидилинозитол-3-киназный путь [48, 50, 60]. Наиболее вероятно, что во время тренировок действие инсулина опосредуется через субстрат IRS-1 [50]. Период сразу после упражнений характеризуется улучшением действия инсулина в скелетной мышце и на молекулярном уровне, проявляется увеличением инсулинстимулированной фосфотирозинассоциированной фосфатидилинозитол-3-киназной активности. Однако активность фосфорилирования тирозина на субстрате IRS-1 после мышечного сокращения уменьшается или остается прежней [60]. Следовательно, можно предположить, что во время и после упражнений действие инсулина реализуется через различные субстраты рецептора инсулина [14, 60]. При исследовании на мышцах с дефицитом субстрата IRS-2 во время физической нагрузки не выявля-

но различий в фосфатидилинозитол-3-киназной активности по сравнению с контрольной группой. Однако сразу после упражнений и в дальнейшем у мышей с дефицитом субстрата IRS-2 увеличение инсулинстимулированной фосфотирозинассоциированной фосфатидилинозитол-3-киназной активности было ослаблено по сравнению с дикими мышами [30]. Следовательно, влияние инсулина на субстрат IRS-2 и ассоциированная фосфатидилинозитол-3-киназная активность объясняют улучшение чувствительности к инсулину после упражнений [20, 30].

Дополнительно к внутриклеточным механизмам важной частью в интегративном ответе на физическую активность является увеличение количества и раскрытия капилляров и кровоснабжения мышц, что обеспечивает значительное увеличение концентрации глюкозы в течение упражнений [43]. Также усиление периферического кровообращения увеличивает общую доставку инсулина к работающей мышце и таким образом в меньшей части компенсирует уменьшение концентрации инсулина в плазме [15].

Регуляция метаболизма жира

Освобождение свободных жирных кислот из жировой ткани регулируется в основном через соотношение катехоламинов и инсулина (см. рис. 1) [7, 51]. Адипоциты, взятые у человека после упражнений, имеют повышенную липолитическую активность к катехоламинам [51, 58]. Если индуцированное физической нагрузкой снижение уровня инсулина предотвращено у собак [67] и людей [26], увеличение концентрации свободных жирных кислот в большинстве случаев не происходит. Имеются данные о том, что пострецепторное действие инсулина на жировые клетки во время физической нагрузки может быть усилено, хотя связывание инсулина с адипоцитами остается без изменений [40, 58, 65].

Увеличение кетогенеза наблюдается при большинстве пролонгированных тренировок, что, вероятно, связано с увеличением скорости липолиза и закономерным увеличением доставки свободных жирных кислот в печень. Если увеличение концентрации жирных кислот аннулируется путем предотвращения снижения уровня инсулина [66] или β -блокадой [51], концентрация кетоновых тел не нарастает. Кроме того, повышение содержания глюкогона в результате физической нагрузки неизбежно приводит к сильному увеличению кетогенеза [68]. Кетогенный эффект глюкогона реализуется без изменения общего поступления свободных жирных кислот в печень, что указывает на то, что глюкогон стимулирует этот процесс внутри печени [51].

Физические тренировки у пациентов с сахарным диабетом типа 1

Во время тренировок средней интенсивности снижение концентрации инсулина и увеличение уровня глюкогона в плазме необходимы для раннего увеличения продукции глюкозы печенью [7, 46, 50]. Во время пролонгированных тренировок (бо-

лее 40 мин) также имеет значение увеличение содержания катехоламинов [50, 51]. Эти гормональные адаптации существенно снижены у пациентов с сахарным диабетом типа 1. В результате при недостаточном уровне инсулина из-за неадекватной терапии увеличение продукции глюкозы может не соответствовать потреблению. Кроме того, чрезмерное высвобождение контринсулярных гормонов во время упражнений может увеличивать уже повышенный уровень глюкозы и даже приводить к диабетическому кетоацидозу [52].

Наоборот, существующий высокий уровень инсулина из-за его экзогенного введения может уменьшить или даже предотвратить увеличение продукции глюкозы и других субстратов, что может приводить к гипогликемии [6, 35, 46, 50, 51]. Физиологически инсулиновая секреция уменьшается во время упражнений умеренной интенсивности [5, 7]. Уменьшение инсулиновой секреции защищает от чрезмерных инсулинизации и потребления глюкозы, поскольку во время упражнений увеличивается как инсулинзависимое, так и инсулиннезависимое поглощение глюкозы мышцами [5, 7, 50, 51, 53]. Уменьшение концентрации инсулина также важно для улучшения глюконовой стимуляции продукции глюкозы печенью [33, 64, 66, 69, 70]. При инсулинотерапии может возникнуть относительная или абсолютная гиперинсулинизация даже при условии соблюдения обычной диеты и доз инсулина. Это может произойти из-за ускоренной абсорбции введенного инсулина во время упражнений [1, 3], повышенной вследствие упражнений чувствительности к инсулину в скелетной мышце [20, 30, 48, 50, 60], а также того факта, что в отличие от собственной инсулиновой секреции инсулинемия вследствие внешних инъекций не снижается во время мышечной работы [70].

Вследствие любой из перечисленных причин абсолютное или относительное увеличение концентрации инсулина может приводить к гипогликемии во время упражнений средней интенсивности или после них.

Во время упражнений высокой интенсивности представляется, что у пациентов с сахарным диабетом, как и у здоровых лиц, катехоламины являются главными регуляторами производства глюкозы и что они обеспечивают относительное подавление использования глюкозы [46, 51]. При этом вследствие особенностей регуляции и избыточного катехоламинового ответа во время упражнений высокой интенсивности продукция глюкозы возрастает больше, чем потребление, что приводит к гипергликемии [46, 50–52].

Было проведено исследование на худощавых молодых добровольцах с сахарным диабетом типа 1 без остаточного подкожного инсулина, которые получали непрерывно внутривенно инсулин на ночь, что поддерживало или нормальные, или повышенные концентрации глюкозы в плазме. Выделили 3 группы испытуемых: 2 группы пациентов, у которых постоянно поддерживали нормальный уровень гликемии (эугликемические исследования), и 1 группа с повышенным уровнем гликемии (гипергликемическое исследование). Во всех 3 исследованиях скорости вливаний, поддерживающих

заданные гликемии, оставались постоянными во время упражнений. В одном эугликемическом исследовании и в гипергликемическом исследовании эти скорости поддерживали на протяжении всего периода восстановления, а в одном эугликемическом исследовании скорость была удвоена в конце упражнений. Катехоламиновый ответ, продукция и потребление глюкозы во время упражнений и первых минут восстановления были нормальными. Следует отметить, что в обоих исследованиях с постоянной инфузией инсулина гипергликемия после упражнений продолжалась в течение 2-часового периода восстановления. Однако удваивание скорости инфузии инсулина во 2-м эугликемическом исследовании возвратило гликемию к ее уровням до упражнений, хотя и с более высоких значений и более медленно, чем для лиц из групп контроля (здоровые молодые люди). Таким образом, за счет введения дополнительной дозы инсулина концентрация глюкозы плазмы приблизилась к уровням группы контроля. На основании этого было сделано заключение о том, что при диабете типа 1 катехоламининдуцированный ответ сохраняется, однако при отсутствии дополнительного инсулина после упражнений интенсивные тренировки могут вызывать гипергликемию. По мере выполнения новых подходов упражнений, вероятно, этот эффект будет прогрессивно увеличиваться [46].

Исходя из этих данных, вероятно, что, во-первых, короткие интенсивные упражнения после еды до ввода инсулина могут приводить к удлиненной гипергликемии. Во-вторых, если уровень глюкозы плазмы повышен, он может стать еще выше после интенсивных упражнений. Это будет зависеть от вида используемого инсулина, времени упражнения после ввода инсулина, а также типов упражнений и их продолжительности. В-третьих, увеличение концентрации инсулина в плазме сразу после интенсивных упражнений даже в меньшей дозе, чем физиологическая, может восстановить клиренс глюкозы и гликемию до нормы. В настоящее время для пациентов с сахарным диабетом можно предложить индивидуализированный подход, основанный на мониторинге уровня глюкозы в крови до и в течение нескольких часов после упражнений. Для тех индивидов, у которых регулярно и предсказуемо возникает состояние гипергликемии после интенсивных упражнений, можно рекомендовать небольшую дополнительную дозу инсулина сразу после упражнений. Оптимальные факторы, дозировка и время для достижения этой цели еще подлежат определению, однако перспективным представляется подход с использованием аналогов инсулина очень короткого действия [46].

Таким образом, нельзя считать правильными жесткие рекомендации по использованию дополнительных углеводов перед физической нагрузкой. Необходимо ориентироваться на планируемую интенсивность и продолжительность физической активности, уровень гликемии в начале тренировки, предварительно измеренный метаболический ответ на физическую нагрузку и инсулинотерапию пациента. В противном случае физическая активность не окажет положительного влияния на гликемиче-

ский контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 1 [52].

Основные общие рекомендации Американской диабетической ассоциации за 2003 г. [52], которые могут быть полезными в регуляции гликемического ответа на физическую активность, суммированы ниже.

1. Осуществление метаболического контроля до физической активности:

- следует избегать физической активности, если уровень глюкозы натощак > 13 ммоль/л и есть кетоновые тела, и соблюдать осторожность, если уровень глюкозы > 16 ммоль/л и нет кетоновых тел;

- следует принять дополнительные углеводы, если уровень глюкозы $< 5,5$ ммоль/л.

2. Исследование уровня глюкозы крови до и после физической активности:

- определение необходимости изменений в дозах инсулина или приеме пищи;

- изучение гликемического ответа на различные виды физической активности.

3. Прием пищи:

- следует принимать дополнительные углеводы, когда необходимо избежать гипогликемии;

- пища, содержащая углеводы, должна быть легко доступна в течение и после физической активности.

Физические тренировки у пациентов с сахарным диабетом типа 2

Согласно современным исследованиям, возрастает важность долгосрочных программ физических нагрузок для пациентов с сахарным диабетом типа 2 [13, 23, 27, 29, 36, 42, 52, 54]. Специфические метаболические эффекты описаны ниже.

Гликемический контроль

Ряд исследований демонстрируют положительное влияние регулярной физической активности на метаболизм углеводов и чувствительность к инсулину [13, 23, 29, 36].

В частности, было проведено рандомизированное исследование, в котором приняли участие больные с диабетом типа 2, проживающие в сельской местности Коста-Рики [23]. Обследовано 75 взрослых пациентов (средний возраст 59 лет). Пациентов разделили на 2 группы. Больные 1-й группы получили базовые знания о диабете и дополнительно участвовали в аэробных физических нагрузках (в течение 11 нед 3 раза в неделю занимались ходьбой по 60 мин) и занятиях по питанию. Больные 2-й (контрольной) группы получили только базовые знания о диабете. В начале и конце исследования измеряли показатели гликированного гемоглобина A_{1c} ($Hb A_{1c}$), глюкозы плазмы натощак, липидного обмена, АД и индекс массы тела. Выявлено достоверное улучшение показателей $Hb A_{1c}$ и глюкозы плазмы натощак, а также снижение массы тела в 1-й группе по сравнению с контрольной. Таким образом, был сделан вывод о том, что гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2 может быть улучшен путем физических упражнений и изменения питания применительно

к группам из одного сообщества, имеющим одинаковые базовые знания о диабете [23].

Было также выполнено рандомизированное исследование по влиянию силовых тренировок на гликемический контроль у пожилых пациентов с сахарным диабетом типа 2 [13]. В рандомизированное контролируемое исследование продолжительностью 16 нед с частотой силовых тренировок высокой интенсивности 3 раза в неделю были включены 62 пожилых латиноамериканца (40 женщин, 22 мужчины, возраст 66 ± 8 лет) с сахарным диабетом типа 2. Пациенты были разделены случайным образом на группу тренировок и контрольную группу. До и после исследования определяли следующие характеристики: гликемический контроль, проявления метаболического синдрома, состав тела и запасы мышечного гликогена. В группе тренировок было выявлено снижение уровня $Hb A_{1c}$, увеличение запасов гликогена и уменьшение дозы диабетических препаратов. В контрольной группе не выявлено изменений уровня $Hb A_{1c}$, и доза сахаропонижающих препаратов была увеличена. Кроме того, в группе, участвовавшей в тренировках, было зафиксировано снижение жировой массы и увеличение тощей массы тела и снижение систолического давления по сравнению с таковыми в контрольной группе. Следовательно, силовые тренировки высокой интенсивности в качестве дополнения к стандартному лечению осуществимы и эффективны для улучшения гликемического контроля и некоторых проявлений, ассоциируемых с метаболическим синдромом, среди пожилых людей с сахарным диабетом типа 2 [13].

Также положительное влияние на уровень $Hb A_{1c}$ оказывает круговой тип резистентных тренировок средней интенсивности [29] (тренировка заключается в выполнении пациентом упражнений на 6–10 тренажерах, которые расположены по "кругу" так, что необходимо бегать между ними, и таким образом достигается сочетание, как анаэробной, так и аэробной нагрузки [7]).

Целью другого исследования была оценка влияния квалифицированных консультаций в процессе физических упражнений на результаты физиологических и биохимических изменений в течение 6 мес у пациентов с диабетом типа 2 [36]. В исследовании принимали участие 70 до этого не активных лиц с сахарным диабетом типа 2. Всем больным предоставляли стандартную информацию о тренировках. Затем пациенты были рандомизированы на группу, получавшую в течение всего исследования консультации по тренировкам ($n = 35$), и группу, не получавшую их ($n = 35$). В группе пациентов, получающих постоянные консультации по тренировкам, показатели $Hb A_{1c}$, систолического давления и свертывающей системы крови ($\downarrow$ фибриногена) были лучше, чем в группе, получившей только общие рекомендации по физической активности. Таким образом, квалифицированные консультации в течение тренировок увеличивают физическую активность, улучшают гликемический контроль и снижают факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [36].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 синдром инсулинорезистентности является важным фактором риска преждевременного поражения коронарных артерий, особенно у лиц с сопутствующей гипертонией, гиперинсулинемией, центральным ожирением, гипертриглицеридемией, снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и свободных жирных кислот [1, 2]. Вероятно, положительное влияние физической активности на кардиоваскулярный риск связано с улучшением чувствительности к инсулину [52].

В ряде исследований показано, что регулярная физическая активность уменьшает уровень ЛПНП и увеличивает уровень ЛПВП [13, 29, 42]. Силовые тренировки улучшили показатели липидного обмена, снизили систолическое давление, уменьшили жировую массу и, таким образом, уменьшили сердечно-сосудистый риск в рандомизированном исследовании с участием латиноамериканцев [13]. Круговой тип силовых тренировок, сочетающий как анаэробную, так и аэробную нагрузку, приводит к достоверному снижению уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [29]. На модели стрептозоцинового диабета у крыс было показано, что одиночное выполнение истощающих (максимальной интенсивности) упражнений уменьшает содержание триглицеридов [59].

Влияние продолжительных тренировок средней интенсивности на липиды крови неоднозначен. В рандомизированном исследовании физической нагрузки средней интенсивности не зафиксировано достоверного улучшения липидного профиля [23]. В другом исследовании в течение 3 мес регулярно проводили аэробные нагрузки средней интенсивности. В программах тренировок участвовали 16 человек с сахарным диабетом типа 2, контрольную группу составили 13 человек с сахарным диабетом типа 2 того же пола и возраста. У лиц, принимавших участие в аэробных тренировках, не отмечено достоверного снижения уровня общего холестерина, однако наблюдалось снижение содержания триглицеридов на 20% и увеличение уровня ЛПВП на 23%; кроме того, отмечалось снижение систолического и диастолического АД и жировой массы тела [42].

В другом исследовании отмечено, что в результате тренировок средней интенсивности наблюдается снижение уровня триглицеридов и повышение активности липопротеинлипазы [71]. В работе [61] высказано предположение о том, что достоверное увеличение окисления жиров после тренировок ассоциируется с вовлечением генов в регуляцию транспорта свободных жирных кислот через плазматическую мембрану и мембрану митохондрий.

Показано, что у больных сахарным диабетом типа 2 физические тренировки могут воздействовать на ряд показателей, относящихся к коагуляции крови [51, 52, 54]. В нетренированном состоянии фибринолитическая активность у пациентов с диабетом снижена, уровни фибриногена в плазме и протромбиновое время увеличены [1, 2, 51]. Мно-

гие пациенты с сахарным диабетом типа 2 имеют измененную фибринолитическую активность, ассоциирующуюся с повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), что, естественно, приводит к ингибированию тканевого активатора плазминогена (t-РА) [2, 52]. Обследование мужчин с избыточной массой тела и характеристиками метаболического синдрома показало, что в ответ на аэробные нагрузки фибринолитическая активность, уровни t-РА и его естественного ингибитора РАI-1 значительно изменились как в скелетной мышце, так и в сыворотке [27]. Было высказано предположение, что физические тренировки непосредственно индуцируют фибринолитические гены и каскады фибринолиза как в мышце, так и в системной циркуляции. Таким образом, аэробные физические нагрузки приводят к изменениям в фибринолизе и сосудистом гомеостазе, возможно, защищающим от сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Эндотелиальная дисфункция является важным звеном в патогенезе атеросклеротических осложнений [2]. Нарушение сбалансированной секреции эндотелием факторов гемостаза рассматривается как один из маркеров эндотелиальной дисфункции [2, 54].

Было проведено исследование по изучению влияния аэробных тренировок средней интенсивности ($VO_2 \text{ max}$ 60—65%) на показатели гемостаза у пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 [54]. В исследовании приняли участие 15 пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 15 — с сахарным диабетом типа 2. Контрольную группу составили 23 здоровых человека соответствующего пола и возраста. Через 3 мес тренировок средней интенсивности повышенный до тренировок уровень тромбомодулина был нормализован у пациентов с сахарным диабетом как типа 1, так и типа 2. Через 3 мес тренировок наблюдалось уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени и снижение содержания фактора VIII (Виллебранда) у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Предполагается, что нормализация концентрации тромбомодулина плазмы у пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 после физической тренировки может отражаться в улучшении эндотелиальной функции [54].

Предупреждение сахарного диабета типа 2

Известно, что физическая активность наряду с другой терапией может быть полезна для предотвращения или отдаления начала сахарного диабета типа 2 [18, 31, 49, 52, 62]. Существуют публикации, показывающие, что с изменением образа жизни (снижение массы тела, регулярная физическая нагрузка средней интенсивности) у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе развитие диабета может быть предотвращено или отдалено [18, 49, 62].

В недавно опубликованном исследовании были взяты под наблюдение 6898 финских мужчин и 7392 женщины в возрасте 35—64 лет без ишемической болезни сердца в анамнезе или явных проявлений диабета. Изучали влияние различных видов физической активности (профессиональной, со-

ревновательной, на отдыхе) разной степени интенсивности (низкой, средней и высокой) на возникновение сахарного диабета типа 2. Исследование в течение 12 лет зафиксировало 373 случая сахарного диабета типа 2. Результаты исследования корректировали по ряду факторов, таких как возраст, пол, АД, курение, образование, занятие двумя различными типами физической активности (аэробной и анаэробной). Учитывая все многообразие факторов, соотношение риска развития сахарного диабета при физических нагрузках низкой, средней и высокой интенсивности составило 1,00, 0,67 и 0,61 соответственно ($p = 0,001$) [31]. Таким образом, физические нагрузки средней и высокой интенсивности соревновательные, а также на отдыхе независимо и значительно сокращают риск развития сахарного диабета типа 2 для общей популяции среднего возраста.

Практические рекомендации при наличии поздних сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом

До начала программы физических тренировок пациенты с диабетом должны пройти детальное медицинское обследование. Это обследование должно показать наличие макро- и микрососудистых осложнений, на которые могут негативно повлиять физические нагрузки. Идентификация потенциально опасных областей позволяет разработать индивидуальные рекомендации к тренировкам, позволяющие минимизировать риск для пациента [52].

Подробный анамнез и физические исследования должны фокусироваться на симптомах и признаках заболеваний, затрагивающих сердце, кровеносные сосуды, глаза, почки и нервную систему.

Высокий риск наличия сердечно-сосудистого заболевания базируется на следующих критериях [52]: возраст старше 35 лет; возраст старше 25 лет и сахарный диабет типа 2 длительностью более 10 лет или сахарный диабет типа 1 длительностью более 15 лет; существование дополнительных факторов риска для заболеваний коронарных артерий; наличие микроваскулярных осложнений (пролиферативная ретинопатия или нефропатия, включая микроальбуминурию); заболевание периферических сосудов; автономная нейропатия.

Выявление различных осложнений не обязательно полностью ограничивает физическую активность у пациентов с сахарным диабетом. Нередко необходимо выбрать оптимальный вид физических тренировок, не ухудшающих течение заболевания и оказывающих благотворное влияние. Практические рекомендации, приведенные ниже, большей частью взяты из рекомендаций Американской диабетической ассоциации [52].

При наличии у пациента непролиферативной диабетической ретинопатии рекомендуется избегать физической активности, значительно повышающей АД, т. е. анаэробных нагрузок с подъемом тяжестей и резкого повышения внутригрудного давления (эффект Вальсальвы). При более выраженных изменениях глазного дна и увеличении риска кровоизлияния больным следует избегать

Таблица 2

Тренировки для пациентов с диабетом со сниженной чувствительностью нижних конечностей

Противопоказанные тренировки	Рекомендуемые тренировки
Тредмил	Плавание
Длительные прогулки	Велосипед
Бег трусцой	Гребля
Степ-тренировки	Упражнения на стуле
Тренировки, связанные с ношением тяжестей	Упражнения для рук
	Другие упражнения без ношения тяжестей

силовой активности, напряженных видов спорта, таких как бокс, тяжелый соревновательный спорт; кроме того, противопоказаны бег трусцой, высокоударная аэробика, ракеточные виды спорта, напряженная игра на духовых инструментах, другие нагрузки, связанные с резким повышением внутригрудного давления. Однако благотворное влияние на метаболический контроль и сердечно-сосудистую систему могут оказать аэробные нагрузки: плавание, прогулки, низкоударная аэробика, велотренажер, длительные упражнения на выносливость.

Специфические рекомендации по физической активности для пациентов с нефропатией на стадии микроальбуминурии или с более тяжелыми стадиями нефропатии до сих пор не разработаны. Пациенты с нефропатией на стадии протеинурии или хронической почечной недостаточностью часто имеют сниженные возможности для физической активности, что приводит к самоограничению физических тренировок. Несмотря на наличие очевидной причины ограничить физическую активность нагрузками низкой и средней интенсивности, высокоинтенсивные или силовые нагрузки, вероятно, могут быть рекомендованы пациентам с диабетической нефропатией при условии внимательного мониторингирования АД.

Пациентам с периферической нейропатией необходимо обращать внимание на снижение чувствительности нижних конечностей. Многократно повторяющиеся упражнения на ногах со сниженной чувствительностью могут привести к изъязвлению и трещинам. Табл. 2 иллюстрирует противопоказания и рекомендации по физической нагрузке у пациентов со сниженной чувствительностью стоп.

Наличие автономной нейропатии может ограничить способность пациента к физической активности и увеличить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в течение тренировки. Внезапная смерть и безболевая ишемия миокарда могут сопутствовать кардиоваскулярной форме автономной нейропатии при диабете. Такие пациенты должны быть обследованы особенно тщательно для оценки наличия и степени выраженности макроваскулярных поражений коронарных артерий. У пациентов с автономной нейропатией часто присутствует нестабильность АД (гипотония или гипертония после физической активности), особенно в начале программ тренировок. Поскольку эти па-

циенты могут иметь трудности с терморегуляцией, они должны знать о необходимости избегать физической активности в жаркой или холодной окружающей среде и заботиться об адекватной гидратации.

Суммируя вышесказанное, можно сделать заключение о том, что физическая активность в зависимости от продолжительности и интенсивности имеет принципиально различные механизмы энергообеспечения, метаболические ответы и гормональную регуляцию, что требует специальных терапевтических рекомендаций для разных видов физической нагрузки.

Тренировки стимулируют инсулиннезависимое поглощение глюкозы скелетной мышцей и усиливают действие инсулина в течение и после нагрузок.

У пациентов с сахарным диабетом типа 1 в связи со сложностями в регуляции уровня инсулина упражнения средней интенсивности при неадекватном контроле могут в равной мере усугубить имеющуюся гипергликемию или увеличить риск развития гипогликемии. Во время упражнений высокой интенсивности продукция глюкозы в несколько раз превышает потребление глюкозы тканями, в связи с чем стойкая гипергликемия после упражнений может быть купирована дополнительным введением аналогов инсулина очень короткого действия.

Физические нагрузки для пациентов с сахарным диабетом типа 2 как терапевтический инструмент наиболее оправданны, так как благотворно влияют на гликемический контроль, проявления метаболического синдрома и гемостаз. Силовые тренировки высокой интенсивности оказывают, возможно, даже более благотворное влияние на липидный профиль, чем продолжительные тренировки умеренной интенсивности.

Физическая активность может быть полезна для предотвращения или отдаления начала сахарного диабета типа 2, как у лиц с уже имеющейся нарушенной толерантностью к глюкозе, так и в целом в популяции. Вероятность возникновения сахарного диабета ниже при нагрузках более высокой интенсивности.

До начала программы физических тренировок пациенты с диабетом должны пройти детальное медицинское обследование. Пациенты с наличием осложнений нуждаются в индивидуальных рекомендациях по выбору безопасного для них вида физической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Диабетология. — М., 2000. — С. 493—502.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. // Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 157; 209—222.
3. Епифанов В. А. Лечебная физическая культура. — М., 2001. — С. 238—240.
4. Макарова Г. А. Практическое руководство для спортивных врачей. — Ростов-н/Д, 2002. — С. 181—186.
5. Мохан Р., Глессон М., Гринхафф П. Л. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки. — Киев, 2001.
6. Обучение больных сахарным диабетом / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р. и др. — М., 1999. — С. 113—115.

7. Уилмор Дж. Х., Костил Д. Л. Физиология спорта. — Киев. 2001.
8. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. — М., 1996. — С. 69—87.
9. Bergeron R., Russell R. R., Young L. H. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. 938—944.
10. Bradley S. J., Kingwell B. A., McConell G. K. // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 1815—1821.
11. Broadstone V. L., Pfeifer M. A., Bajaj V. et al. // *Diabetes.* — 1987. — Vol. 36. — P. 932—937.
12. Calles J., Cunningham J. J., Nelson L. et al. // *Diabetes.* — 1983. — Vol. 32. — P. 734—738.
13. Castaneda C., Layne J. E., Munoz-Orians L. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2335—2341.
14. Chibalin A. V., Yu M., Ryder J. W. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 38—43.
15. Clark M. G., Wallis M. G., Barrett E. J. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 241—258.
16. Cleland P. J., Appleby G. J., Rattican S., Clark M. G. // *J. Biol. Chem.* — 1989. — Vol. 264. — P. 17704—17711.
17. Coderre L., Kandrор K. V., Vallega G., Pilch P. F. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 27584—27588.
18. Diabetes Prevention Program Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 393—403.
19. Douen A. G., Ramlal T., Klip A. et al. // *Endocrinology.* — 1989. — Vol. 124. — P. 449—454.
20. Duncan G. E., Perri M. G., Douglas Theriaque W. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 557—562.
21. Evans A. A., Khan S., Smith M. E. // *Endocrinology.* — 1997. — Vol. 135. — P. 387—392.
22. Fryer L. G., Hajduch E., Rencurel F. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 1978—1985.
23. Goldhaber-Fiebert J. D., Goldhaber-Fiebert S. N., Tristan M. L., Nathan D. M. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 24—29.
24. Han D. H., Hansen P. A., Nolte L. A., Holloszy J. // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 1671—1675.
25. Hayashi T., Hirshman M. F., Fujii N. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 527—531.
26. Hirsch I. B., Marker J. C., Smith L. J. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 260. — P. 695—704.
27. Hittel D. S., Kraus W. E., Hoffman E. P. // *J. Physiology.* — 2003. — Vol. 548. — P. 401—410.
28. Holloszy J., Naranahara H. // *J. Gen. Physiol.* — 1967. — Vol. 50. — P. 551—562.
29. Honcola A., Forsen T., Ericson J. // *Acta Diabetol.* — 1997. — Vol. 34. — P. 245—248.
30. Howlet K. F., Sakamoto K., Hirshman M. F. et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 479—483.
31. Hu G., Qiao Q., Silventoinen K. et al. // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46. — P. 322—329.
32. Ihlemann J., Galbo H., Ploug T. // *Acta Physiol. Scand.* — 1999. — Vol. 167. — P. 69—75.
33. Issekutz B., Vranic M. // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238. — P. 13—20.
34. Jorgen F. P., Wojtaszewski et al. // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 813—822.
35. Kawamori R., Vranic M. // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 331—337.
36. Kirk A., Mutrie N., Mac Intyre P., Fisher M. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 1186—1192.
37. Kishi K., Muromoto N., Nakaya Y. et al. // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 550—558.
38. Kjaer M., Farrell P. A., Christensen N. J., Galbo H. // *J. Appl. Physiol.* — 1986. — Vol. 61. — P. 1693—1700.
39. Kjaer M., Engfred K., Fernandez A., Galbo H. // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265. — P. 275—283.
40. Koivisto V. A., Yki-Jarvinen H. // *J. Appl. Physiol.* — 1987. — Vol. 63. — P. 1319—1323.
41. Kreisman S., Mew N. A. H., Halter J. B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 2118—2124.
42. Lehmann R., Vokac A., Niedermann K. et al. // *Diabetologia.* — 1995. — Vol. 38. — P. 1313—1319.
43. MacLean D. A., Bangsbo J., Saltin B. // *J. Appl. Physiol.* — 1999. — Vol. 87. — P. 1483—1490.
44. Marliss E. B., Simantirakis E., Miles P. D. G. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 1991. — Vol. 71. — P. 924—933.
45. Marliss E. B., Simantirakis E., Miles P. D. G. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 15. — P. 406—419.
46. Marliss E. B., Vranic M. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 271—283.
47. Moates J. M., Lacy D. B., Goldstein R. E. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255. — P. 428—436.
48. Nuutila P., Peltoniemi P., Oikonen V. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 1084—1091.
49. Pan X. R., Li G. W., Hu Y. H. et al. // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20. — P. 537—544.
50. Peirce N. S. // *Br. J. Sports Med.* — 1999. — Vol. 33. — P. 161—173.
51. Porte D., Sherwin Jr., Robert S. // *Diabetes Mellitus.* — London, 1996. — P. 653—687.
52. Position Statement American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 73—77.
53. Richter E. A., Derave W., Wojtaszewski Jorgen F. P. // *J. Physiology.* — 2001. — Vol. 535. — P. 313—322.
54. Rigla M., Fontcuberta J., Mateo J. et al. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — P. 693—699.
55. Robertson R. P., Halter J. B., Porte D. J. // *J. Clin. Invest.* — 1976. — Vol. 57. — P. 791—795.
56. Sherman L. A., Hirshman M. F., Cormont M. et al. // *Endocrinology.* — 1996. — Vol. 137. — P. 266—273.
57. Sigal R. J., Fisher S., Halter J. B. et al. // *Diabetes.* — 1996. — Vol. 45. — P. 148—156.
58. Stich V., De Glisezinski I., Berlan M. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 2000. — Vol. 88. — P. 1277—1283.
59. Straczekowski M., Kowalska I., Gorski J., Kinalska I. // *Acta Diabetol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 47—53.
60. Tanner C. J., Koves T. R., Cortright R. L. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 147—153.
61. Tunstall R. J., Mehan K. A., Wadley G. D. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. 66—72.
62. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1343—1350.
63. Vergauwen L., Hespel P., Richter E. A. // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 93. — P. 974—981.
64. Vranic M., Kawamori R., Pek S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1976. — Vol. 57. — P. 245—255.
65. Wahrenberg H., Engfeldt P., Bolinder J., Amer P. // *Am. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 253. — P. 383—390.
66. Wasserman D. H., Lickley H. L. A., Vranic M. // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 74. — P. 1404—1413.
67. Wasserman D. H., Lacy D. B., Goldstein R. E. et al. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 484—490.
68. Wasserman D. H., Spalding J. A., Bracy D. et al. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 799—807.
69. Wasserman D. H., Spalding J. S., Lacy D. B. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 257. — P. 108—117.
70. Wasserman D. H., Williams P. E., Lacy D. B. et al. // *J. Physiol.* — 1989. — Vol. 256. — P. 500—509.
71. Zhang J. Q., Smith B., Langdon M. M. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. 267—274.

Поступила 07.07.03

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АКРОМЕГАЛИИ

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

Акромегалия — тяжелое заболевание, обусловленное избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ), как правило, опухолью гипофиза (98%), что в свою очередь приводит к значительному повышению продукции печенью инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1), который в основном обуславливает тканевое действие СТГ.

Чем больше размер опухоли, тем больше она продуцирует СТГ и тем меньше вероятность достижения адекватного контроля над гормональной секрецией. Опухоли больших размеров, распространяющиеся за пределы турецкого седла, встречаются у 70–80% больных акромегалией и представляют наибольшие трудности для успешного лечения.

Повышенная секреция СТГ и ИРФ-1 дает неблагоприятные системные, метаболические и, возможно, неопластические эффекты, что уменьшает продолжительность жизни больных акромегалией и повышает уровень смертности в 2–3 раза. К главным причинам, обуславливающим повышение смертности, относятся сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и респираторные заболевания [22, 44, 45]. В последние годы показано, что абсолютный уровень циркулирующего СТГ является главным фактором, влияющим на выживаемость независимо от причины смерти [48], а контроль уровня СТГ, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний является главной целью лечения больных акромегалией, позволяющей улучшить уровень выживаемости [50]. Многие исследователи отметили снижение смертности больных акромегалией, сочетающейся с редукцией уровня СТГ. Больные с концентрацией СТГ после лечения менее 5 мЕД/л (менее 2,5 мкг/л) имеют смертность, сходную с таковой в общей популяции [8].

Лабораторная диагностика и критерии эффективности лечения акромегалии

В ходе проведенных исследований были разработаны рациональные подходы, позволяющие контролировать гиперсекрецию СТГ и ИРФ-1. Основные биохимические показатели для диагностики акромегалии включают в себя определение уровня СТГ и ИРФ-1 натощак или в любое время в течение дня. Однократное определение уровня СТГ часто не обладает достаточной диагностической ценностью ввиду эпизодической секреции СТГ и короткого периода его полужизни. Если уровень СТГ в течение дня в любое время составляет менее 0,4 мкг/л и уровень ИРФ-1 в пределах нормы для возраста и пола пациента, то диагноз акромегалии у пациента исключается [31]. Уровень СТГ менее 0,4 мкг/л в одной из проб крови, взятых у пациента через каждый час в течение 5–6 ч, также может исключать акромегалию. При уровне СТГ выше 0,4

мкг/л диагноз акромегалии не может быть снят, что требует дальнейшего обследования.

Поскольку секреция СТГ у здоровых лиц подавляется глюкозой, а у больных акромегалией — нет, проведение теста с глюкозой помогает в диагностике избыточной секреции СТГ. До приема внутрь 75 г глюкозы исходно двукратно через 15-минутные интервалы берут кровь для определения исходного уровня СТГ, а затем забор крови осуществляют через 30, 60, 90 и 120 мин в ходе глюкозотолерантного теста (ГТТ). В ходе этого теста уровень СТГ должен снижаться до 1 мкг/л или менее для того, чтобы акромегалия была исключена. Хотя средние интегрированные уровни СТГ за 24 ч меньше, чем 2,5 мкг/л, также могут исключать акромегалию, эти данные коррелируют с результатами ГТТ, который является наиболее удобным для практического применения. Отсутствие подавления СТГ в ходе ГТТ в соответствии с клиническими проявлениями предполагает диагноз акромегалии, но результаты должны всегда рассматриваться вместе с уровнем ИРФ-1, потому что различные состояния могут вызывать неадекватно повышенные уровни СТГ (беременность, пубертатный период, инсулинзависимый сахарный диабет, хронические заболевания почек, боль, стресс, длительный голод). При использовании всех в настоящее время существующих коммерческих наборов снижение уровня СТГ менее 1 мкг/л в ходе ГТТ позволяет исключить акромегалию [31].

Поскольку продукция ИРФ-1 в печени и, следовательно, его концентрация в крови зависят от уровня СТГ, определение уровня ИРФ-1 в крови используют как главный маркер, характеризующий секреторную функцию соматотрофов [32]. Циркадный ритм ИРФ-1 незначителен, в связи с этим забор крови можно проводить практически в любое время суток. Уровень белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 3 (ИРФСБ-3), в большей степени отражает продукцию ИРФ-1, чем уровень самого фактора. Поскольку ИРФСБ-3 является основным белком, связывающим ИРФ-1, между концентрациями этих двух протеинов в плазме имеется чрезвычайно сильная корреляция и ИРФСБ-3 имеет более длительный по сравнению с ИРФ-1 период элиминации из плазмы. Определение концентрации ИРФСБ-3 в сыворотке крови также может быть использовано для диагностики акромегалии, мониторинга в течение медикаментозной терапии, а также при сомнительных результатах основных биохимических показателей [23].

Методы лечения акромегалии. Важность разработки эффективного лечения акромегалии диктуется в основном двумя основными клиническими последствиями отсутствия лечения — развитием сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований. В связи с этим клиницисты

должны принять во внимание, что сразу после установления диагноза акромегалии пациентам следует назначать лечение, направленное на нормализацию уровня СТГ и ИРФ-1.

Существует 3 основных метода лечения больных акромегалией: хирургический, лучевая терапия и медикаментозный. К сожалению, ни один из существующих на сегодняшний день методов лечения в отдельности не позволяет добиться полного контроля над заболеванием и его клиническими проявлениями практически у 50% больных [28].

Выбор метода лечения больных акромегалией диктуется возрастом и общим состоянием пациента, тяжестью и осложнениями заболевания, а также особенностью каждого метода лечения. В последние годы подход к терапии акромегалии претерпел ряд изменений. Этому способствовало появление надежных методов определения уровня ИРФ-1, доказательство того, что хороший биохимический контроль позволяет снизить уровень смертности до уровня в общей популяции, а также появление новых специфических медикаментозных средств. Целью лечения являются уменьшение или стабилизация объема опухоли; обратное развитие симптомов и признаков акромегалии до максимально возможного низкого уровня (в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы — ССС, респираторного тракта и метаболических нарушений); восстановление биохимических показателей до уровня, позволяющего снизить повышенный уровень смертности; профилактика рецидива. Данные цели должны достигаться без ущерба для других гормонов гипофиза [31]. В настоящее время биохимическими критериями "контроля" акромегалии являются следующие показатели: нормальный уровень ИРФ-1 в плазме, соответствующий полу и возрасту; снижение уровня СТГ менее 1 мкг/л в ходе ГТТ; восстановление нормального циркадного ритма секреции СТГ [43].

Необходимо учитывать, что даже явная нормализация секреции СТГ после успешного оперативного лечения, включая базальный и динамический

уровень (в ходе ГТТ), нормализацию уровня ИРФ-1, не могут гарантировать сохранение контроля над заболеванием в течение длительного времени [35]. Было предложено заменить понятие "излечение" на термины "клиническая ремиссия (полная ремиссия)" или "контролируемое заболевание" (при медикаментозной терапии) (табл. 1).

Целью хирургического лечения являются полное удаление опухоли при микроаденоме или максимальная ее резекция в случае макроаденомы. Оперативное лечение позволяет получить быстрый результат и особенно эффективно для устранения компрессии зрительного нерва и снятия головной боли.

Усовершенствование в последние годы трансфеноидального доступа (использование эндоскопического контроля, нейронавигации, интраоперационные МРТ-контроль и определение уровня СТГ) делает этот вид лечения методом выбора при микроаденомах и эндоселлярных опухолях. Большие размеры опухоли, а также распространенность опухоли в кавернозные синусы и высокий предоперационный уровень СТГ являются основными факторами, предопределяющими неэффективность хирургического лечения. Примерно 50% больных с опухолью диаметром более 2 см с распространением за пределы турецкого седла уровень СТГ после операции остается высоким [3].

В настоящее время становится все более очевидным, что успешный исход операции во многом зависит от мастерства и опыта нейрохирурга, специализирующегося в области трансфеноидальной хирургии (более 100 операций на гипофизе, хирургическая активность — более 25 операций в год) и работающего в условиях специализированного центра [30]. Результаты хирургического лечения должны оцениваться как по эндокринологическим, так и по хирургическим критериям.

В соответствии с критериями контроля акромегалии полной ремиссии удается достичь у 80–90% больных с микроаденомой и менее чем у 50% больных с макроаденомой. Показано, что при долго-

Таблица 1

Оценка эффективности лечения акромегалии (адаптировано в соответствии с данными А. Giustina и соавт. [31])

Результат	Критерии	Необходимое обследование, тактика
Контролируемая (полная ремиссия)	Снижение СТГ менее 1 мкг/л ИРФ-1 — норма, соответствующая возрасту и полу Отсутствие клинической активности	Оценка СТГ/ИРФ-1-оси МРТ головного мозга 1 раз в 12–18 мес Отсутствие необходимости лечения или изменения в настоящем лечении
Неадекватный контроль (неполная ремиссия)	Снижение СТГ менее 1 мкг/л Повышенный уровень ИРФ-1 Отсутствие клинической активности	Оценка СТГ/ИРФ-1-оси Уточнение функционального состояния гипофиза: кортизол крови, экскреция свободного кортизола с мочой, свободный Т ₄ , тестостерон или эстрадиол МРТ головного мозга 1 раз в 12 мес Оценка состояния ССС, метаболических нарушений, колоноскопия Изменение лечения
Неконтролируемая (активная стадия)	Повышение СТГ более 1 мкг/л Повышенный уровень ИРФ-1 Наличие клинической активности	Оценка СТГ/ИРФ-1-оси Уточнение функционального состояния гипофиза: кортизол крови, экскреция свободного кортизола с мочой, свободный Т ₄ , тестостерон или эстрадиол МРТ головного мозга 1 раз в 6–12 мес Назначение лечения или его изменение

срочном наблюдении эффективность хирургического лечения оказалась значительно ниже, чем при меньших сроках наблюдения (в течение 10 лет рецидив заболевания отмечался у 19% больных с ремиссией после операции, при длительности катмнеза от 10 до 22 лет только у 41% больных с акромегалией наблюдалась длительная ремиссия) [12]. Учитывая, что микроаденома встречается только у 20—30% больных акромегалией, понятно, что хирургический метод лечения оказывается неэффективным приблизительно у 60—70% больных акромегалией при долгосрочном наблюдении.

Облучение (в общей дозе 45—50 Гр) является одним из методов лечения акромегалии; как правило, применяется при неэффективности хирургического метода. Основным недостатком лучевой терапии является медленное снижение уровня СТГ и ИРФ-1 с максимальной скоростью в течение первых 2 лет [27]. После проведения облучения требуется назначение медикаментозной терапии до наступления эффекта лучевой терапии. Повторный рост опухоли после облучения наблюдается редко, однако сроки уменьшения ее объема различны. Развитие стереоскопических технологий с компьютерной визуализацией и максимальной прицельностью действия позволило увеличить эффективность лучевой терапии и минимизировать поле теневого облучения, уменьшить сроки терапии и сократить период наступления эффекта [50]. Одним из главных недостатков лучевой терапии является развитие гипопитуитаризма у 60% больных в течение 5—10 лет после облучения. Кроме того, могут наблюдаться такие тяжелые осложнения, как поражение зрительного нерва, височной доли (эпилепсия) и вторичные опухоли мозга [13].

Медикаментозная терапия акромегалии. Как было показано выше, после первичного хирургического лечения большому количеству больных акромегалией необходимо проведение дополнительного лечения, такого как облучение и/или медикаментозная терапия, которые устраняют потенциально опасные признаки и симптомы заболевания и способны подавлять избыточную секрецию СТГ и ИРФ-1 до принятых консенсусом нормативов.

В лечении больных акромегалией в настоящее время используют 3 группы препаратов — аналоги соматостатина (ССТ), антагонисты СТГ и агонисты дофамина. Медикаментозная терапия в отличие от других методов терапии не приводит к развитию гипопитуитаризма, а выраженное длительное угнетение уровня СТГ, наблюдаемое у многих пациентов, является хорошим прогностическим фактором и сочетается с уменьшением смертности.

Медикаментозную терапию опухолей гипофиза, секретирующих СТГ, условно разделяют на первичную и вторичную. Первичную терапию назначают в качестве предоперационного лечения (перед планируемым хирургическим лечением на срок 3—6 мес, с целью подготовки к операции и улучшения ее исхода) или длительной первичной медикаментозной терапии, назначаемой вместо хирургического лечения и продолжающейся в течение нескольких лет [17]. Целью последней являются нормализация уровней СТГ и ИРФ-1 и стабилизация опухолевого роста или уменьшение объема опухоли

у больных, главным образом с неоперабельной макроаденомой гипофиза, распространяющейся в кавернозные синусы и обрастающей внутренними сонными артериями. Вторичную терапию проводят после лучевой терапии или неэффективного хирургического лечения.

Аналоги ССТ. После хирургического лечения аналоги ССТ являются препаратами выбора лечения больных акромегалией. Показано, что препараты этой группы оказывают антипролиферативное и цитотоксическое действие на опухоль, приводят к ингибированию секреции гормонов, факторов роста, угнетению образования сосудов, питающих опухоль (неоваскуляризации сосудов).

В клинической практике препараты аналогов ССТ стали применять с 80-х годов прошлого века. Первым аналогом ССТ, вошедшим в клиническую практику, является октреотид (ОКТ, сандостатин), предназначенный для подкожного введения. Максимальное супрессивное влияние ОКТ на СТГ отмечается через 2—6 ч после инъекции. Уровень СТГ повышается между инъекциями, назначенными через 8 ч, но с продолжением терапии это повышение нивелируется. Важно отметить, что у больных при чувствительности к аналогам ССТ супрессивное влияние на секрецию СТГ не снижается со временем. Обычная доза ОКТ составляет 100—250 мкг 3 раза в день, но может быть увеличена до 1500 мкг в сутки [7]. В крупных исследованиях, посвященных оценке эффективности ОКТ, назначавшегося в течение 6 мес, было показано, что препарат обеспечивает снижение уровня СТГ до 2,5 мкг/л в 22—45% случаев [46]. Этот препарат неудобен для практического использования, поскольку требуется проведение многократных инъекций.

В последующем были синтезированы длительно действующие формы аналогов ССТ. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы 2 из них: ОКТ ЛАР (сандостатин ЛАР — Сан-ЛАР) и ланреотид (соматулин). В Сан-ЛАР ОКТ в виде свободного пептида инкапсулирован в полимерные микросферы DL-лактид-когликолида, медленно разрушающиеся после внутримышечного введения, способствуя непрерывному выделению активной субстанции в течение длительного периода. В соматулине ланреотид инкапсулирован в лактид/гликолид-полимерные микросферы (матрица), содержащие маннит и карбоксиметилцеллюлозу. Оба препарата действуют преимущественно через рецепторы ССТ (pCCT) 2-го подтипа (pCCT2), отчасти — 5-го подтипа (pCCT5).

После разового внутримышечного введения (Сан-ЛАР) концентрация ОКТ в сыворотке достигает непостоянного начального пика в течение 1 ч, после чего прогрессивно снижается в течение 24 ч, пока не достигнет неопределяемых значений. После начального пика, отмечаемого в 1-й день, концентрация ОКТ в течение 7 дней остается в пределах субтерапевтических значений. После этого концентрация ОКТ вновь возрастает, достигает "плато" примерно на 14-й день и остается относительно постоянной в течение 34 дней [53] с последующим медленным снижением, что происходит одновременно с конечным этапом деградации по-

лимерного матрикса лекарственной формы препарата.

После инъекции ланреотида его концентрация в крови остается повышенной около 11 дней [33]. Следовательно, ланреотид имеет более короткую продолжительность супрессорного влияния на СТГ и ИРФ-1, чем ОКТ ЛАР, что требует более частого введения препарата — 30–60 мг каждые 10–14 дней, но периодичность инъекций у некоторых больных может как уменьшаться (через 7 дней), так и увеличиваться (через 21 день).

Введение Сан-ЛАР рекомендуется начинать на следующий день после последнего подкожного введения сандостатина. Для больных акромегалией, у которых подкожное введение ОКТ обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, начальная доза Сан-ЛАР составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. В последующем доза препарата корректируется с учетом контрольного определения концентрации в крови СТГ и ИРФ-1, а также клинических симптомов (титрование до 10 мг или 30–40 мг). Устойчивое состояние обычно достигается после 2–3 инъекций. Два недавно проведенных исследования [11, 37] показали возможность сохранения супрессорного влияния Сан-ЛАР на СТГ и ИРФ-1 через 6 и 8 нед после инъекции, что позволяет у некоторых больных минимизировать стоимость лечения.

Многочисленными обследованиями больших групп больных акромегалией доказана эффективность аналогов ССТ в снижении уровня СТГ менее 2,5 мкг/л у 60–70%, менее 1 мкг/л у 25–40%, нормализации уровня ИРФ-1 у 60–80% больных. Так, Р. Davies и соавт. [26] оценили эффективность и безопасность применения Сан-ЛАР у 13 больных акромегалией за 3-летний период лечения. Сан-ЛАР значительно снижал уровни СТГ и ИРФ-1 в сыворотке крови. Для всей группы больных средняя концентрация СТГ через 12 мес снизилась с 9,2 до 1,9 мкг/л. У 8 больных, леченных в течение 3 лет, средняя концентрация СТГ к концу 3-го года снизилась с 10,3 до 1,5 мкг/л. Уровень СТГ снизился и составил менее 3,7 мкг/л у всех больных и менее 1,9 мкг/л у 50% больных после как 1-го, так и 3-го года лечения. Уровень ИРФ-1 нормализовался у 60% больных через 1 год и у 75% больных — через 3 года. В ходе лечения Сан-ЛАР отсутствовали признаки тахифилаксии (снижения лечебного эффекта при повторном применении лекарственного средства). В исследовании А. Colao и соавт. [18] снижение уровня СТГ менее 2,5 мкг/л сохранялось у 69,4%, нормализация уровня ИРФ-1 — у 61,1% больных активной акромегалией ($n = 36$) при применении Сан-ЛАР в течение 24 мес. Из 22 пациентов, получавших ланреотид в течение 3 лет, угнетение уровня СТГ менее 2,5 мкг/л наблюдалось в 27%, а нормализация содержания ИРФ-1 — в 63% случаев [14]. Среди 66 больных, получавших ланреотид в дозе 30 мг каждые 7–14 дней в течение 48 мес, у 45% отмечено снижение уровня СТГ менее 2,5 мкг/л, у 44% — нормальный уровень ИРФ-1 [58]. J. Ayuk и соавт. [5] при применении Сан-ЛАР или ланреотида в среднем в течение 41 мес (12–89 мес) у 22 больных отметили снижение среднего уровня СТГ с 13,1 до 3,2 мкг/л через 12 мес. К

концу 12-го месяца лечения у 46% пациентов уровень СТГ оказался менее 2 мкг/л, у 52% больных нормализовался уровень ИРФ-1. К окончанию лечения нормальный уровень ИРФ-1 отмечался у 67% пациентов.

А. Kvistborg Flogstad и соавт. [38] показали, что увеличение дозы Сан-ЛАР с 20 до 30 мг не сопровождалось дополнительным ингибирующим влиянием на уровень СТГ, но обеспечивало дальнейшее снижение уровня ИРФ-1, а увеличение дозы до 40 мг не приводило к значимому дополнительному снижению уровня как СТГ, так и ИРФ-1 по сравнению с дозой 30 мг, что свидетельствует об отсутствии необходимости увеличения дозы препарата при недостаточной эффективности лечения Сан-ЛАР в дозе 30 мг в течение 28 дней.

Важно правильно оценивать продолжительность сохранения действия аналогов ССТ после их отмены для того, например, чтобы при назначенной медикаментозной терапии после лучевой терапии оценить эффективность последней. Р. Stewart и соавт. [52] в своем исследовании показали, что уровень СТГ, ИРФ-1 и острота симптомов акромегалии остаются подавленными у больных в течение 8 нед после отмены Сан-ЛАР. Р. Saron и соавт. [15] после отмены ланреотида у 51 больного с контролируемой акромегалией выявили сохранение среднего уровня СТГ менее 2,5 мкг/л в течение 28 дней после отмены препарата. Поэтому необходим минимальный 3-месячный перерыв в лечении Сан-ЛАР и 2-месячный — при лечении ланреотидом с последующим определением уровней СТГ, ИРФ-1, оценкой клинической симптоматики и решением вопроса о целесообразности продолжения терапии.

Опубликованы данные, показывающие отсутствие корреляции между базальными уровнями СТГ и ИРФ-1 в момент установления диагноза и чувствительностью к аналогам ССТ [4]. Так же не установлено различия в чувствительности к лечению как при первичной, так и при вторичной терапии. Одно из исследований, проведенных С. Newman и соавт. [46], продемонстрировало одинаковую эффективность Сан-ЛАР как в качестве первичной терапии, так и у больных, получивших предшествующее хирургическое лечение или облучение. Исследование R. Cozzi и соавт. [25] подтвердило полученные ранее данные, свидетельствующие о большей чувствительности пациентов старшего возраста к аналогам ССТ. Несмотря на более тяжелые проявления заболевания, Сан-ЛАР способствовал более выраженной супрессии гормонов у пациентов старшего возраста, позволил восстановить более низкий физиологический уровень ИРФ-1, соответствующий возрасту, и тем самым получить значительное преимущество по сравнению с пациентами младшего возраста.

Сан-ЛАР, как и все аналоги ССТ, особенно эффективен в редуцировании клинических проявлений акромегалии. Терапия Сан-ЛАР приводит к исчезновению туннельного синдрома у 81% больных, парестезии у 78%, потливости у 59%, болей в суставах у 53%, слабости у 47% [39]. Субъективные клинические улучшения после терапии ОКТ не всегда всецело сочетаются со снижением уровней СТГ и ИРФ-1.

После назначения ОКТ отмечено острое увеличение в циркуляции уровня белка, связывающего ИРФ-1, который, как известно, ингибирует биологические эффекты ИРФ-1 в клетках-мишенях, что может давать дополнительный клинический эффект, не опосредующийся гипофизом.

Одной из главных задач адекватного контроля больных акромегалией является профилактика поражения ССС. Результаты исследования, проведенного А. Colao и соавт. [21], убедительно продемонстрировали влияние терапии Сан-ЛАР на показатели состояния ССС у больных с активной акромегалией: подавление уровня ИРФ-1 приводило к значительной редукции индекса массы левого желудочка сердца у всех больных уже через 3 мес лечения с исчезновением гипертрофии левого желудочка у 6 из 11 больных. Таким образом, лечение аналогами ССТ, приводя к быстрому снижению уровней СТГ и ИРФ-1, улучшает состояние ССС у больных акромегалией, что способствует нивелированию неблагоприятного прогноза для сердечно-сосудистых заболеваний.

Одной из главных целей медикаментозной терапии больных с опухолями гипофиза является уменьшение опухолевой массы или предотвращение симптомов объемного образования хиазмально-селлярной области, в том числе компрессии зрительных нервов, а также ингибирование роста опухоли и клеточной пролиферации. Возрастает интерес к использованию аналогов ССТ с целью уменьшения размеров СТГ-секретирующей опухоли, особенно в контексте предоперационного лечения. В недавно проведенных исследованиях доказан антипролиферативный эффект ОКТ [54] и ланреотида [59], механизм которого, возможно, связан со способностью аналогов ССТ стимулировать экспрессию опухолюсупрессорного гена *Zac 1*, которая, как правило, снижена в опухолях гипофиза. *Zac 1* индуцирует блок клеточного цикла в G1-фазу и апоптоз и, таким образом, возможно, является медиатором антипролиферативного действия ОКТ.

В нескольких исследованиях было показано, что аналоги ССТ способны приводить к уменьшению размера опухоли у больных акромегалией, причем выраженное уменьшение объема опухоли наблюдается у 29—72% больных [6, 29, 49]. Степень уменьшения размеров опухоли варьирует от 20 до 100%, причем отмечается уменьшение размеров опухоли как при микро-, так и при макроаденомах. Р. Lundin и соавт. [42] установили, что среднее сокращение размеров опухоли составило 51% у 11 из 17 больных, при этом нормализация уровня ИРФ-1 наблюдалась лишь у 28% пациентов. В отличие от этого по данным ретроспективного анализа, проведенного С. Newton и соавт. [46], только у 13 вновь выявленных больных акромегалией, получавших подкожно ОКТ, было показано уменьшение размеров опухоли более чем на 25%, при этом нормализация уровня ИРФ-1 отмечалась у 68% этих пациентов.

Как показали J. Bevan и соавт. [10], первичная последовательная терапия больных акромегалией сандостатином в дозе 300—600 мкг/сут в течение 6 мес и затем терапия Сан-ЛАР 20—30 мг в месяц такой же продолжительности привели к уменьшению

более чем на 10% объема опухоли у 68% больных и нормализации уровня ИРФ-1 у 53%. А. Colao и соавт. [18] отметили уменьшение объема опухоли (более чем на 25%) у 12 из 15 вновь выявленных больных через 1 год после лечения (диаметр опухоли уменьшился в среднем на $31,1 \pm 7,6\%$). Через 3 мес наблюдалось умеренное (на 26—50%) и среднее (на 51—75%) уменьшение объема опухоли только у 5 больных, тогда как в последующем у 3 больных не отмечалось дальнейшего уменьшения объема, у 3 имелось умеренное, у 6 (40%) — среднее и у 3 — выраженное (более чем на 75%) уменьшение объема опухоли. У 2 больных с микроаденомой через 12 мес лечения произошло полное исчезновение опухоли. У пациентов, получивших оперативное лечение, сокращение опухоли было менее выраженным.

Таким образом, первичная медикаментозная терапия аналогами ССТ позволяет получить близкие к норме показатели СТГ и ИРФ-1 и способствует уменьшению размеров опухоли у значительного количества больных акромегалией. Лечение аналогами ССТ перед нейрохирургическим вмешательством приводит к уменьшению объема опухоли или к ее размягчению, что способствует более частому тотальному удалению инвазивных макроаденом [19, 50] и улучшению исхода заболевания в последующем [1].

Таким образом, терапия аналогами ССТ приводит к регрессу клинической симптоматики, к снижению уровня СТГ и нормализации содержания ИРФ-1 у большинства больных акромегалией, а также к уменьшению объема опухоли. Это позволяет считать данный вид лечения методом первого выбора, конкурирующим с хирургическим. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что при вероятности отсутствия полного удаления опухоли (при макроаденомах или при инвазивной опухоли) у больных без хиазмального синдрома терапия аналогами ССТ биохимически и клинически столь же эффективна, как комбинация оперативного лечения с последующей терапией аналогами ССТ [41].

При лечении аналогами ССТ в связи с их системным действием возможны побочные эффекты, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея и стеаторея. В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастриальной области, напряжение брюшной стенки, мышечная "защита". Длительное использование аналогов ССТ может приводить к образованию камней в желчном пузыре [16]. Поскольку аналоги ССТ оказывают подавляющее влияние на секрецию не только СТГ, но и глюкагона и инсулина, они могут влиять на обмен глюкозы: возможно снижение толерантности к глюкозе после приема пищи. Описаны местные реакции при их внутримышечном введении, которые, как правило, слабо выражены, непродолжительны и включают в себя боль, реже припухлость и высыпания в месте инъекции. I. Lancranjan и соавт. [39]

при лечении СДС-ЛАР больных акромегалий в течение 12 мес наблюдали развитие диареи у 11,3% больных, болей в животе у 6%, метеоризма у 4,6%, умеренную боль, покраснение в месте инъекции у 11%. Авторы не выявили значимых изменений показателей клинического и биохимического анализа крови, уровней ТТГ и свободного T_4 , в то же время через 3 мес лечения отметили достоверное снижение уровня $Hb A_{1c}$ в крови. Опыт длительного лечения СДС-ЛАР больных акромегалией и опухолями ЖКТ свидетельствует о том, что СДС-ЛАР по сравнению с подкожно вводимым сандостатином не приводит к повышению частоты образования камней желчного пузыря. Тем не менее рекомендуется проведение ультразвукового исследования желчного пузыря перед началом лечения СДС-ЛАР и каждые 6 мес в процессе лечения. Камни в желчном пузыре, если все-таки они обнаруживаются, как правило, бессимптомные. Также необходимо контролировать уровень гликемии и в случае необходимости проводить сахарпонижающую терапию.

Агонисты дофамина. Агонисты дофамина применяют для лечения пациентов с акромегалией более 20 лет. Около 1/3 СТГ-секретирующих опухолей гипофиза происходит из плюригормональных ацидофильных клеток и наряду с СТГ секретирует и ПРЛ. Дофаминовые агонисты могут связываться с D_2 -рецепторами в гипофизе и подавлять секрецию СТГ у некоторых больных акромегалией. Точный механизм действия остается неизвестным. При обследовании более 500 больных акромегалией бромокриптин снижал уровни СТГ ниже 10 нг/л у 50% больных, ниже 5 нг/мл — у 10–20%, уменьшение объема опухоли наблюдалось только у 10–15% больных [9, 36]. Однако около 75% больных акромегалией, получающих препараты бромокриптина, отмечают субъективное клиническое улучшение в виде уменьшения потоотделения, отечности мягких тканей, слабости и интенсивности головных болей, несмотря на сохранение повышенных уровней СТГ и/или ИРФ-1 у большинства этих больных. Побочные эффекты бромокриптина широко известны и наиболее часто отмечаются при необходимости назначения высоких доз: желудочно-кишечные расстройства, транзиторная тошнота и рвота, головные боли, транзиторная постуральная гипотензия с головокружением, заложенность носа, редко — периферический вазоспазм.

За последние 15 лет в мире накопился достаточный опыт лечения больных акромегалией препаратами агонистов дофамина новой генерации: хвинаголидом (пролонгированным неэрголиновым агонистом дофамина со специфической активностью к D_2 -рецепторам) и каберголином (производным эрголина с селективным (стимуляция D_2 -рецепторов), пролонгированным (обусловленным персистирующим препаратом в гипофизе) действием). Отмечена значительно лучшая переносимость препаратов новой генерации.

R. Abs и соавт. [2] в мультицентровом исследовании отметили, что назначение каберголина в максимальной еженедельной дозе 3,5 мг приводило к нормализации уровня ИРФ-1 у 39% больных и значительному снижению уровня ИРФ-1 у 28%.

Важной находкой явилось то, что у пациентов с относительно низкой концентрацией ИРФ-1 до лечения, как и у пациентов со смешанной опухолью (СТГ/ПРЛ-секретирующей), каберголин эффективно снижал уровень ИРФ-1 до нормальных значений. Так, нормализация уровня ИРФ-1 была достигнута у 53% больных с концентрацией ИРФ-1 до лечения менее 750 мкг/л и только у 17% больных с концентрацией ИРФ-1 до лечения более 750 мкг/л. Среди больных с СТГ/ПРЛ-секретирующими опухолями уровень ИРФ-1 нормализовался у 50%, среди больных с СТГ-секретирующими опухолями — только у 30%. Кроме незначительного желудочно-кишечного дискомфорта и ортостатической гипотензии, наблюдавшихся у некоторых больных в начале лечения, переносимость каберголина в целом была хорошей. Недельная доза каберголина составляла 1–2 мг. Дальнейшее увеличение дозы не приводило к увеличению эффективности (табл. 2). Уменьшение объема опухоли было продемонстрировано у 13 из 21 пациента, причем редукция опухоли более чем на 50% наблюдалась у 5 больных с СТГ/ПРЛ-секретирующей опухолью.

В другом исследовании терапию каберголином назначали 18 больным акромегалией: по предшествующим данным 10 из них были чувствительны к агонистам дофамина, а 8 — резистентны к аналогам ССТ [24]. Уровни СТГ снизились и составили менее 2 мг/л у 5 больных, находились в пределах 2–5 мг/л у 5, в то время как уровни ИРФ-1 были подавлены ниже 50% от исходного у 8 и нормализовались соответственно возрасту у 5 (27%) больных; уменьшение объема опухоли отмечено у 3 больных.

A. Colao и соавт. [20] представили результаты сравнительного исследования лечения хвинаголидом, каберголином и депо-бромокриптин 34 больных акромегалией. Назначение этих препаратов приводило к значительному снижению концентраций СТГ, ИРФ-1 и ПРЛ. Нормализация циркулирующих уровней СТГ и ИРФ-1 отмечена у

Таблица 2

Нормализация уровня ИРФ-1 на фоне лечения каберголином у больных акромегалией

Группа больных акромегалией	Базальный уровень ИРФ-1, мкг/л	Нормализация уровня ИРФ-1, %
Все больные	300–450	67
	< 300	39
Исходный уровень ИРФ-1 менее 750 мкг/л	300–450	85
	< 300	53
Исходный уровень ИРФ-1 более 750 мкг/л	300–450	38
	< 300	17
Смешанная опухоль (СТГ + ПРЛ)	300–450	81
	< 300	50
СТГ-секретирующая (отсутствие секреции ПРЛ)	300–450	62
	< 300	35

Примечание. Терапия более эффективна в нормализации уровня ИРФ-1 у больных с исходно низкими концентрациями ИРФ-1 в крови и у больных со смешанной опухолью (СТГ+ПРЛ) ($n = 46$, доза каберголина менее 3,5 мг в 1 нед, средняя еженедельная доза 1–1,5 мг) [2].

44% больных, получавших хвинаголид. Напротив, уровни СТГ и ИРФ-1 не нормализовались у больных, получавших терапию каберголином и депо-бромокриптином. В этом исследовании процент подавления СТГ в течение лечения хвинаголидом и депо-бромокриптином был значительно выше, чем при лечении каберголином ($71,4 \pm 5,3$ и $72,4 \pm 3,3\%$ против $48,5 \pm 4,0\%$ соответственно). У всех 34 больных отмечено улучшение клинических симптомов в течение лечения этими различными агонистами дофамина. Только у 2 больных, получавших терапию хвинаголидом, и у 1 — депо-бромокриптином, отмечено значительное уменьшение объема опухоли. Поля зрения и острота зрения улучшились у всех 4 больных, имевших зрительные нарушения до назначения медикаментозной терапии.

При применении агонистов дофамина сокращение опухоли у больных акромегалией наблюдается крайне редко. Последние исследования эффективности каберголина показывают, что уменьшение объема опухоли возможно у 20% больных акромегалией при длительной терапии.

Данные литературы свидетельствуют о том, что новые селективные агонисты дофамина (такие как каберголин и хвинаголид) не могут рассматриваться в качестве приемлемого первичного медикаментозного лечения для большинства больных акромегалией, поскольку циркулирующие уровни СТГ и ИРФ-1 нормализуются у небольшого количества пациентов. Данная терапия может быть рекомендована больным со смешанной СТГ/ПРЛ-секретирующей опухолью и больным акромегалией, имеющим базальную концентрацию ИРФ-1 не выше 750 мкг/л. Также агонисты дофамина могут применяться при нечувствительности к аналогам ССТ, в составе комбинированной терапии с аналогами ССТ (при их частичной биохимической эффективности), в качестве сочетанной терапии после хирургического и/или лучевого лечения (при наличии чувствительности рецепторов).

Антагонисты СТГ. По крайней мере у 1/3 больных акромегалией медикаментозная терапия аналогами ССТ и/или агонистами дофамина не позволяет добиться эффективного контроля заболевания. В последние 5 лет в международных исследованиях была показана клиническая эффективность нового класса препаратов, применяемых для лечения больных акромегалией, — антагонистов рецепторов СТГ.

В норме сигнальная молекула СТГ связывает 2 СТГ-рецептора через 1-й и 2-й сайты. Когда это происходит, рецепторы димеризуются и активизируется СТГ-сигнальный трансдукционный путь [40]. Генно-инженерный аналог СТГ (пегвисомант) увеличивает связывание СТГ-рецептора 1-го сайта и блокирует связывание с 2-м сайтом, что предотвращает димеризацию функционального СТГ-рецептора, инициацию действия СТГ и индукцию синтеза и секреции ИРФ-1. Это делает возможным блокирование периферических эффектов избытка СТГ на клеточном уровне независимо от присутствия ССТ- или дофаминовых рецепторов. Таким образом, пегвисомант в отличие от агонистов дофамина и аналогов ССТ угнетает периферическое действие СТГ, а не его секрецию. Глико-

лизация способствует увеличению времени вывода препарата из циркуляции за счет уменьшения почечного клиренса и, кроме того, способствует уменьшению иммуногенности.

Препараты этой группы применяют главным образом для лечения пациентов с резистентностью к аналогам ССТ. У пациентов с акромегалией при лечении пегвисомантом наблюдается значительное уменьшение симптомов заболевания, а у 89% — нормализация уровня ИРФ-1 через 4 нед терапии [55]. Отмечено дозозависимое влияние на снижение уровня ИРФ-1. В одном из мультицентровых исследований установлено, что пегвисомант обладает выраженной эффективностью и позволяет контролировать активность заболевания более чем у 90% пациентов, к нему не развивается привыкание, препарат хорошо переносится (отказ от терапии у 7,5% больных) [57]. Во время лечения концентрация СТГ повышается почти в 2 раза, вероятно, в результате снижения концентрации ИРФ-1. Р. Stewart [51] отметил нормализацию уровня ИРФ-1 в крови у 97% больных при длительном лечении (более 12 мес), причем автор не наблюдал признаков тахифилаксии ни у одного из 112 больных.

Введение препарата позволяет также в короткие сроки ликвидировать гиперинсулинемию, снизить инсулинорезистентность и тем самым компенсировать сахарный диабет у больных акромегалией, не корригирующийся введением традиционных сахаропонижающих препаратов.

Проведенные исследования не позволили ответить на вопрос, как повышенные концентрации СТГ во время лечения препаратами данной группы влияют на рост опухоли. Не было отмечено значительных изменений размеров опухоли, однако 59% пациентов получали предшествующую лучевую терапию. К. Но [34] считает, что пегвисомант следует применять для достижения контроля над активностью заболевания у пациентов, получивших хирургическое лечение и облучение, у которых терапия аналогами ССТ неэффективна. Пациенты, которым не проводили лучевую терапию, должны подвергаться тщательному мониторингу на предмет роста опухоли, поскольку действие препарата обусловлено в большей степени периферической блокадой рецепторов СТГ, а не воздействием на опухоль.

Перспективы медикаментозной терапии в лечении акромегалии. В большинстве случаев в алгоритме лечения больных акромегалией хирургический метод занимает ведущее положение и предлагается в качестве первого метода, при неэффективности которого в дальнейшем назначается медикаментозная терапия. Больным с высоким риском общей анестезии, сердечно-сосудистыми и респираторными осложнениями или пациентам с макроаденомой, не вызывающей компрессии зрительных нервов, но распространяющейся в кавернозные синусы, в качестве первичной терапии можно рекомендовать применение аналогов ССТ.

При неполной ремиссии на фоне комбинированной терапии максимальными дозами аналогов ССТ и агонистов дофамина проводят лучевую терапию. При неэффективности хирургического ле-

чения, медикаментозной и лучевой терапии рассматривается возможность проведения повторной операции или терапии антагонистами рецепторов СТГ [50].

Аналоги ССТ на сегодняшний день являются препаратами выбора для лечения пациентов с СТГ-секретирующей опухолью, но адекватного контроля акромегалии не достигается у 25–40% больных, получающих терапию препаратами этой группы, использующимися в мировой клинической практике. Вероятно, это является результатом экспрессии различных подтипов рССТ на мембранах соматотрофных опухолей. В действительности было продемонстрировано, что чувствительность к ОКТ связана с наличием определенных подтипов рССТ. В соматотрофных опухолях, частично или полностью резистентных к ОКТ, уровни рССТ2 мРНК оказались ниже по сравнению с более высокой экспрессией рССТ5 [47]. Наличие различных подтипов рССТ в опухолях гипофиза привело к синтезу лекарственных средств, тропных как к рССТ2, так и к рССТ5, а также ко всем подтипам рССТ. Кроме того, учитывая полученные экспериментальные и клинические данные, осуществлен синтез средства, действующего как через различные подтипы рССТ, так и через D₂-рецепторы.

В перспективе новые аналоги ССТ могут быть разделены на 4 группы: 1) имеющие высокую аффинность для рССТ2, такие как ОКТ и ланреотид, а также ВМ 23023, 23190 и 23197; 2) имеющие увеличенную связывающую аффинность для рССТ5 (ВМ 23268 и 23052); 3) универсальные, имеющие связывающую аффинность для рССТ подтипов 1, 2, 3 и 5 (SOM-230); 4) комбинированные, имеющие высокую аффинность для всех подтипов рССТ, а также D₂-рецепторов.

Перспективность новых аналогов ССТ, таких как SOM-230 ("универсальный" лиганд, разработанный "Новартис Фарма АГ"), возможно, будет обеспечивать практическую терапевтическую помощь в первую очередь больным акромегалией с тотальной или частичной резистентностью к аналогам ССТ первой генерации [56].

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe T., Ludecke D. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145. — P. 137–145.
2. Abs R., Verhelst J., Maiter D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 2. — P. 374–378.
3. Ahmed S., Elsheikh M., Page B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 561–567.
4. Ayuk J., Stewart S., Stewart P. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60, N 3. — P. 375–381.
5. Ayuk J., Stewart S., Stewart P., Sheppard M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4142–4146.
6. Barkan A., Lloyd R., Chandler W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67, N 5. — P. 1040–1048.
7. Barnard L., Grantham W., Lamberton P. et al. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 856–861.
8. Bates A., Van Hoff W., Jones J., Clayton R. // Quart. J. Med. — 1993. — Vol. 86. — P. 293–299.
9. Bevan J., Webster J., Burke C. et al. // Endocr. Rev. — 1992. — Vol. 13. — P. 220–240.
10. Bevan J., Atkin S., Atkinson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 10. — P. 4554–4563.
11. Biermasz N., Oever N., Frolich M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 58, N 3. — P. 288–295.
12. Biermasz N., van Dulken H., Roelfsema R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4596–4602.
13. Brada M., Ford D., Bliss J. et al. // Br. Med. J. — 1992. — Vol. 304. — P. 1343–1346.
14. Caron P., Morange-Ramos L., Cogne M., Jaquet P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 18–22.
15. Caron P., Tabarin A., Cogne M. J. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 142. — P. 565–571.
16. Chanson P., Leselbaum A., Blumberg J., Schaison G. // Pituitary. — 2000. — Vol. 2. — P. 269–276.
17. Clemmons D., Chihara K., Freda P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4759–4767.
18. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2779–2786.
19. Colao A., Ferone D., Cappabianca P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3308–3314.
20. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 518–523.
21. Colao A., Marzullo P., Ferone D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 3132–3140.
22. Colao A., Marzullo P., Di Somma C., Lombardi G. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 137–154.
23. Cook D. // Endocr. Pract. — 2004. — Vol. 10, N 3. — P. 213–225.
24. Cozzi R., Attanasio R., Barausse M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139. — P. 516–521.
25. Cozzi R., Attanasio R., Montini M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 7. — P. 3090–3098.
26. Davies P., Stewart S., Lancranjan L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 48, N 3. — P. 311–316.
27. Eastman R., Gordon P., Glatstein E., Roth J. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1992. — Vol. 21. — P. 693–712.
28. Frohman L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 443–445.
29. Gillis J., Noble S., Goa K. // Drugs. — 1997. — Vol. 53. — P. 681–699.
30. Gittoes N., Sheppard M., Johnson A., Stewart P. // Quart. J. Med. — 1999. — Vol. 92. — P. 741–745.
31. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 526–529.
32. Grottoli S., Gasco V., Ragazzoni F., Ghigo E. // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26, N 10. — Suppl. — P. 27–35.
33. Heron I., Thomas F., Dero M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76, N 3. — P. 721–727.
34. Ho K. // Lancet. — 2001. — Vol. 356. — P. 1743–1744.
35. Ho P., Jaffe C., Friberg R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 6. — P. 1403–1410.
36. Jaffe C., Barkan A. // Drugs. — 1994. — Vol. 47. — P. 425–445.
37. Jenkins P., Akker S., Chew S. et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 53. — P. 719–724.
38. Kvistborg Flogstad A., Halse J., Bakke S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 1. — P. 23–28.
39. Lancranjan I., Atkinson A. // Pituitary. — 1999. — Vol. 1, N 2. — P. 105–114.
40. Lely A., Lamberts S. // Handbook of Acromegaly / Ed. J. Wass. — Bristol, 2001. — P. 51–64.
41. Lucas T., Astorga R., Catala M. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 58, N 4. — P. 471–481.
42. Lundin P., Eden Engstrom B., Karlsson F., Burman P. // Am. J. Neuroradiol. — 1997. — Vol. 18, N 4. — P. 765–772.
43. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4054–4058.
44. Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2929–2934.
45. Minniti G., Jalfiam-Rea M., Moroni C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49. — P. 101–106.
46. Newman C., Melmed S., George A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3034–3040.
47. Nielsen S., Mellemkjaer S., Rasmussen L. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 430–437.
48. Orme S., McNally R., Cartwright R., Belchetz P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2730–2734.
49. Sassolas O., Harris A., James-Didier A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 391–397.
50. Sheppard M. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 58, N 4. — P. 387–399.
51. Stewart P. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. S27–S32.
52. Stewart P., Stewart S., Clark P., Sheppard M. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 295–299.
53. Stewart P., Kane K., Stewart S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3267–3272.

54. Thapar K., Kovacs K., Stefanescu L. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 893—900.
55. Trainer P., Drake W., Katznelson L. et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1171—1177.
56. van der Hoek J., de Herder W., Felders R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 638—645.
57. Van der Lely A., Hutson B., Trainer P. et al. // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1754—1759.
58. Verhelst J., Pedroncello A., Abs R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 577—584.
59. Wasko R., Jankowska A., Kotwicka M. et al. // Neuroendocrinol. Lett. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 334—338.

Поступила 05.11.04

© Р. В. РОЖИВАНОВ, В. В. ВАКС, 2005

УДК 615.357:577.175.62].011.015.4

Р. В. Роживанов, В. В. Вакс

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СРЕДСТВА

Институт клинической эндокринологии (дир. — член-кор. РАН Г. А. Мельниченко) ГУ
Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Биология, синтез и метаболизм дегидроэпиандростерона

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — один из важных андрогенов, синтезируемых корой надпочечников из 17-гидроксипрегненолона. В сетчатой зоне коры надпочечников при участии ферментов 17, 20-десмолазы и 17- α -гидроксилазы происходит последовательное превращение холестерина через 17-гидроксипрегненолон (17-ОН-прегненолон) в ДГЭА. Доказано, что надпочечники принимают основное участие в синтезе ДГЭА (70%) и его менее активного метаболита — дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) (85%). Только 10% ДГЭА синтезируется в половых железах [22]. Имеются данные об образовании ДГЭА в ЦНС, где в астроцитах и нейронах обнаружены ферментные системы (P450c17), осуществляющие синтез ДГЭА из прегненолона [53].

ДГЭА-С синтезируется в основном в виде сложного эфира сульфата из сложного эфира сульфата холестерина. ДГЭА-С подвергается гидролизу, тем самым поддерживая постоянный уровень ДГЭА в плазме крови. Основное количество ДГЭА-С катаболизируется, 10% стероида выводится с мочой и совсем небольшая часть — через кишечник [3]. ДГЭА-С секретируется со скоростью 10—20 мг/сут (35—70 мкмоль/сут) у мужчин и 3,5—10 мг/сут (12—35 мкмоль/сут) у женщин, причем без циркадного ритма. ДГЭА секретируется со скоростью, составляющей соответственно 1/4 и 1/2 от скорости секреции ДГЭА-С у мужчин и женщин. Синтезируемый с более низкой скоростью, чем ДГЭА-С, ДГЭА обладает более коротким периодом полураспада. ДГЭА, как и кортизол, имеет циркадный ритм секреции с максимальным уровнем в утренние часы. В течение менструального цикла значительных изменений его уровня не выявлено [3, 4]. Поскольку метаболический клиренс ДГЭА очень высокий, его концентрация в циркулирующей крови приблизительно в 300 раз ниже уровня ДГЭА-С. ДГЭА и ДГЭА-С не связываются с белком, связывающим половые стероиды, и, следовательно, его концентрация не влияет на уровень этих гормонов. Однако ДГЭА-С связывается с альбумином сыворотки крови [22]. Из-за достаточно высокой кон-

центрации ДГЭА-С в крови, длительного периода его полураспада и высокой стабильности, а также того факта, что его источником в основном являются надпочечники, определение концентрации ДГЭА-С представляет большую диагностическую значимость, чем ДГЭА или 17-кетостероидов.

ДГЭА и ДГЭА-С катаболизируются в андрогены: андростендиол, тестостерон и дигидротестостерон. Вклад надпочечников в синтез андрогенов приближается к 40—45%, в то время как надпочечниками синтезируется лишь 15—25% от общего пула тестостерона. Существует мнение, согласно которому на долю надпочечниковых андрогенов в общей концентрации андрогенов плазмы приходится почти 95% ДГЭА-С, 90% ДГЭА, около 30% андростендиона и только 5% тестостерона [3, 5].

Эмбриональные надпочечники синтезируют существенные количества ДГЭА, но производство этого стероида снижается после рождения. Начало адrenaрхе (между 6-м и 8-м годом) характеризуется повышением биосинтеза ДГЭА, достигающего пика в 3-м десятилетии жизни [32]. В последующие возрастные периоды происходит постепенное снижение синтеза ДГЭА, и к возрасту 80 лет уровни ДГЭА составляют около 10—20% от определяемых в молодом возрасте в отличие от уровня циркулирующего кортизола, секреция которого остается относительно неизменной [49].

Концентрация ДГЭА-С в крови увеличивается только при заболеваниях надпочечников: опухолях, секретирующих андрогены, врожденной дисфункции коры надпочечников с дефицитом 21-гидроксилазы или 11- β -гидроксилазы, АКГГ-зависимом гиперкортицизме [3, 4].

Регуляция синтеза ДГЭА

Вопрос о регулирующей роли гипофиза в синтезе андрогенов корой надпочечников остается до сих пор недостаточно изученным. Разными исследователями показано, что основным регулирующим фактором синтеза ДГЭА и ДГЭА-С в коре надпочечников, как и других кортикостероидов, является АКГГ, поскольку его введение сопровождается увеличением концентрации как кортизола, так и ДГЭА [1, 22]. При ингибировании продукции

АКТГ снижается и уровень ДГЭА. Связывание АКТГ с рецептором инициирует серию последовательных реакций и активирование цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая в свою очередь приводит к фосфорилированию белков рибосом, активированию синтеза *de novo* стероидогенных ферментов (холестеринэстеразы, десмолазы и др.), определяющих скорость стероидогенеза [1]. В тканях надпочечника под влиянием АКТГ отмечается повышение синтеза ДНК и РНК, увеличиваются размеры клеток, объем ядер, гипертрофируются ядерышко и пластинчатый комплекс, возрастает число липидных клеток в цитоплазме митохондрий, увеличивается гладкая эндоплазматическая сеть, т. е. происходит изменение структур, ответственных за синтез стероидов. По данным Е. Arvat и соавт. [9], процессы синтеза ДГЭА оказались наиболее чувствительными к АКТГ. В то же время диссоциация между уровнем секреции кортизола и ДГЭА, наблюдаемая при разнообразных физиологических (по мере старения человека) и патологических состояниях, свидетельствует о том, что АКТГ не является единственным регулятором секреции ДГЭА. В литературе описано влияние различных факторов на плазменные уровни ДГЭА и ДГЭА-С. Так, травмы, хирургические вмешательства, нервные стрессы, прием пищи и курение увеличивают уровни ДГЭА и ДГЭА-С, а введение инсулина, наоборот, снижает уровни этих гормонов [22]. Таким образом, вопрос о регуляции секреции ДГЭА и ДГЭА-С до сих пор остается дискуссионным.

Физиологическая роль и механизмы действия ДГЭА

Физиологическая роль ДГЭА определена не полностью. ДГЭА является субстратом для синтеза андростендиона и тестостерона, которые в надпочечнике способны способствовать развитию лобкового и подмышечного оволосения. Однако имеются свидетельства о том, что ДГЭА обладает способностью оказывать влияние на ЦНС, включая улучшение памяти и способности к обучению, снижение депрессии и улучшение настроения [40]. Установлено, что нервная ткань захватывает ДГЭА лучше, чем другие ткани, и поскольку головной мозг характеризуется высокой метаболической активностью, а процессы транскрипции в нем превышают таковые в других тканях, высказывается предположение об участии ДГЭА в процессах транскрипции [20]. Кроме этого, существует возможность синтеза ДГЭА в головном мозге *de novo*, ввиду чего ДГЭА и другие метаболиты этого стероида были названы нейростероидами, осуществляющими несколько жизненных нейрофизиологических функций, включая регулирование нейронной возбудимости [40, 53]. Так, при пероральном приеме ДГЭА в дозе 500 мг в исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, было отмечено существенное увеличение быстрого движения глазных яблок во время сна, принимая во внимание, что все другие характеристики сна остались неизменными. Спектральный анализ отобранных электроэнцефалограмм подтвердил отмеченные изменения [25].

В литературе имеются данные о влиянии ДГЭА на иммунную систему. Показано, что введение ДГЭА увеличивает как цитотоксичность НК-клеток *in vitro* [45], так и их количество [17]. Учитывая увеличение секреции интерлейкина-2 активизированными Т-лимфоцитами, которое было продемонстрировано у мышей, можно высказать предположение о иммуномодулирующем эффекте ДГЭА [20], хотя заместительная терапия ДГЭА у людей не оказала влияния на иммунную реакцию в ответ на вакцинацию против гриппа [19].

В литературе продолжает дискутироваться вопрос о диапазоне предполагаемых действий ДГЭА: влияние на функции ЦНС, сердечно-сосудистую и иммунную системы, антиканцерогенный эффект, снижение массы тела, профилактику остеопороза и т. д. [39].

Многочисленные исследования на животных подтвердили многие из возможных действий ДГЭА. Так, прием ДГЭА давал протективный эффект у лабораторных животных по отношению к раку молочных желез, легких, толстого кишечника, печени, кожи и лимфатической ткани. Заместительная терапия с помощью ДГЭА позволила снизить частоту возникновения рака молочной железы на 73% в опыте на крысах, подвергаемых канцерогенному воздействию [26]. Также в исследованиях на животных ДГЭА оказался способным давать противоположный по отношению к глюкокортикоидам эффект, противодействуя нейротоксичности кортикостерона в гиппокампе [34]. К сожалению, исследования ДГЭА не у приматов имеют ограниченную ценность: у других животных отсутствует повышение уровней ДГЭА-С в надпочечнике и возрастное снижение циркулирующих уровней этого стероида.

Проведенные исследования позволяют рассматривать несколько механизмов, через которые ДГЭА оказывает свое действие: а) неконкурентное ингибирование глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [20]; б) регуляция деятельности ферментов или биорегуляторных факторов и их рецепторов (например, эноил-CoA-гидратазы, карбомилфосфатсинтетазы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, Т-клеточный рецептор к IgD, цитокины [20]; в) регуляция экспрессии генов (например, цитохрома P-450s, NADPH-цитохром P-450-редуктазы, ацил-CoA-оксидазы) [20]; г) антагонистическое действие к рецептору гамма-аминомасляной кислоты и агонистическое — к NMDA-рецептору в ЦНС [15, 53]. Однако до настоящего времени специфический рецептор ДГЭА не идентифицирован; не определено, действует ли ДГЭА на поверхности клетки или внутриклеточно. Кроме того, ДГЭА модулирует сигналы клеточной MAP-киназы, не зависящие от пострецепторных путей половых стероидов [39]. Эти наблюдения показывают, что ДГЭА может иметь прямое действие, которое отличается от эффектов других стероидов.

Применение ДГЭА с лечебной целью

Большое количество исследований показало постоянное снижение уровней ДГЭА-С с возрастом вследствие уменьшения активности фермента над-

почечниковой 17- α -гидроксилазы или инволюции сетчатой зоны. У лиц обоего пола происходит снижение уровней ДГЭА-С приблизительно на 2% в год [29], но в возрастной группе 50–89 лет абсолютные уровни гормона у женщин ниже, чем у мужчин [37]. Кроме того, перекрестные исследования выявили связь между постоянным возрастным снижением уровня ДГЭА-С и различными неблагоприятными эффектами старения. В исследовании, проведенном E. Barrett-Connor и соавт. [13], была получена корреляция низкого уровня ДГЭА-С в ЦНС с выраженностью депрессии у пожилых женщин, что не отмечалось у мужчин, а повышение отношения кортизол/ДГЭА коррелировало со снижением мнестических функций у лиц обоего пола [33]. Продemonстрирована положительная корреляция между сниженными уровнями ДГЭА-С в сыворотке крови и низкой минеральной плотностью кости в позвоночнике, бедре и лучевой кости у женщин 45–69 лет [47], но такого эффекта не отмечено у мужчин [28]. Выявлено, что уровни ДГЭА и ДГЭА-С были более низкими у больных сахарным диабетом типа 1, а инсулинотерапия не увеличивала уровни надпочечниковых андрогенов [2].

На сегодняшний день известно, что снижение уровня ДГЭА-С обусловлено процессом старения, поэтому многочисленные исследования стремились продемонстрировать изменения в биохимических, метаболических и нейрофизиологических показателях после назначения ДГЭА-С пожилым пациентам.

При проведении плацебо-контролируемого исследования по изучению фармакокинетики и фармакодинамики ДГЭА в дозах 50 и 25 мг ежедневно у 24 здоровых пожилых мужчин и женщин ($67,8 \pm 4,3$ года) в течение 8 дней [38] были получены следующие результаты: период полураспада ДГЭА в крови составил более 20 ч, как и ДГЭА-С, что объясняется обратной трансформацией перорально принятого ДГЭА в ДГЭА-С. Этот механизм наиболее выражен у женщин и обеспечивает длительную циркуляцию неконъюгированного ДГЭА и его метаболитов. В ходе исследования не отмечено кумуляции стероидов, чрезмерной их конверсии в андрогены или эстрогены при некотором увеличении уровня эстрадиола у женщин. Авторы предполагают, что ежедневный пероральный прием 25–50 мг ДГЭА эффективен и безопасен для пожилых пациентов с низким уровнем ДГЭА-С, в то время как прием 50 мг ДГЭА в молодом возрасте может привести к чрезмерному увеличению концентрации стероида в крови. W. Arlt и соавт. [8] показали, что прием 50 мг ДГЭА у лиц в возрасте 49–70 лет восстанавливает ДГЭА-С до уровня, характерного для молодого возраста, а прием 100 мг является супрафизиологической дозой. Предполагается, что терапевтической дозировкой является та, при которой уровни ДГЭА и ДГЭА-С соответствуют молодому возрасту. Аналогичные данные были получены E. Baulieu и соавт. [14].

Кроме перорального применения ДГЭА, изучали транскутанный путь введения препарата, который позволяет избежать эффекта первичной печеночной трансформации ДГЭА [35]. После 2-недельного ежедневного транскутанного применения

ДГЭА у пациентов в возрасте 60–70 лет плазменные уровни ДГЭА и ДГЭА-С увеличились на 175 и 90% соответственно с возвращением к прежним значениям через 7 дней после прекращения лечения. Сывороточный уровень андростендиона увеличился приблизительно на 80%, в то время как уровни тестостерона и дигидротестостерона в сыворотке остались неизменными.

При рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании лечебного эффекта 50 мг ДГЭА в течение 6 мес у 13 мужчин и 17 женщин 40–70 лет, помимо восстановления содержания ДГЭА (ДГЭА-С) до уровней, характерных для молодого возраста, отмечено улучшение физического и психологического состояния у 67% мужчин и 81% женщин при отсутствии изменения либидо [42]. Этот эффект был объяснен увеличением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 и уменьшением содержания белка, связывающего его, поскольку изменений в уровнях белка, связывающего половые стероиды, эстрогенов или липидов не выявлено. При продлении наблюдения та же самая группа пожилых пациентов (9 мужчин и 10 женщин в возрасте 50–65 лет) при приеме 100 мг ДГЭА в течение 6 мес [43] показала восстановление соотношения кортизол/ДГЭА-С, характерного для лиц молодого возраста, уменьшение массы жировой ткани и повышение мышечной силы у мужчин. При этом отмечено, что уровни циркулирующих андрогенов (андростендиона, тестостерона, дигидротестостерона) повысились до показателей, наблюдающихся в молодом возрасте у женщин, но не у мужчин. Предполагается, что имеются половые особенности ответа на заместительную терапию ДГЭА. Назначение лицам пожилого возраста 100 мг ДГЭА в течение 3 мес в другом исследовании не выявило влияния ДГЭА на телосложение, а также на уровень простатспецифического антигена в сыворотке или состояние мочевыводящих путей [24].

По данным E. Baulieu и соавт. [14], в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования заместительной терапии 50 мг ДГЭА в течение 12 мес у 280 мужчин и женщин 60–79 лет через 6 мес обнаружено повышение выше физиологического уровня у 21% женщин сывороточного тестостерона и глюкоронида андростендиола при отсутствии их изменений у мужчин; у обследованных 60–69 лет отмечено увеличение минеральной плотности кости в шейке бедра, а у лиц 70–79 лет — в лучевой кости, а также снижение только у женщин уровня телопептида коллагена сыворотки. Кроме того, у женщин отмечено увеличение либидо, улучшение половой функции и полового удовлетворения. Как у мужчин, так и у женщин были выявлены изменения кожных покровов: потливость, уменьшение пигментации лица и эпидермальной атрофии, увеличение секреции сальных желез (особенно у женщин старше 70 лет). Изменений сосудистой функции по данным ультразвукографических методов не отмечено.

После менопаузы уровни тестостерона и андростендиона снижаются на 50%, и в дальнейшем отмечается постепенное снижение содержания ДГЭА-С, что способствовало появлению исследований, изучающих эффективность заместительной

терапии ДГЭА у женщин в постменопаузе. F. Labrie и соавт. [36] при применении местного лечения кремом, содержащим 10% ДГЭА, у 14 женщин 60–70-летнего возраста в течение 12 мес отметили увеличение уровней ДГЭА в крови в 10 раз. Наряду с этим они наблюдали увеличение секреции сальных желез и индекса созревания влагалищного эпителия, минеральной костной плотности бедра, уровня остеокальцина в крови и уменьшение уровня щелочной фосфатазы и гидроксипролина мочи. Другие изменения заключались в сокращении на 10% толщины кожной складки, снижении уровня глюкозы в крови и инсулина без негативного влияния на липидный профиль, улучшении самочувствия пациенток [23]. Полученные данные описывают положительное влияние заместительной терапии ДГЭА у женщин в постменопаузе, не сопровождающееся побочными эффектами. Стимулирующее влияние ДГЭА на влагалищный эпителий при отсутствии гиперплазии эндометрия представляет определенный интерес, поскольку отпадает необходимость в заместительной терапии гестагенами. Напротив, назначение 50 мг ДГЭА перорально в пременопаузе (45–55 лет) 60 женщинам, несмотря на двойное повышение уровней ДГЭА-С, оказало меньшее действие [11]; не выявлено влияния на настроение, мnestические функции, качество жизни или либидо.

Циркулирующие уровни ДГЭА-С у больных с надпочечниковой недостаточностью очень низкие по сравнению с пожилыми людьми. Такой дефицит наблюдается как при первичной (болезнь Аддисона), так и при вторичной надпочечниковой недостаточности. В то время как дефицит глюкокортикоидов и минералокортикоидов при надпочечниковой недостаточности представляет угрозу для жизни и требует заместительной терапии соответствующими гормонами, недостаточность синтеза ДГЭА обычно не угрожает жизни. С другой стороны, несмотря на оптимальную терапию препаратами глюко- и минералокортикоидов, пациенты с болезнью Аддисона нередко отмечают постоянную слабость и плохое самочувствие [10], это послужило основанием для исследования эффективности заместительной терапии ДГЭА у больных с различными видами надпочечниковой недостаточности [31]. Так, J. Young и соавт. [52] показали, что назначение 50 мг ДГЭА 10 пациентам с гипопитуитаризмом привело к восстановлению уровней ДГЭА-С, андростендиона и тестостерона до наблюдающихся у лиц молодого возраста. W. Arlt и соавт. [6] при исследовании эффективности заместительной терапии ДГЭА у молодых женщин с подавленным дексаметазоном надпочечниковым стероидогенезом также показали, что суточная доза ДГЭА 50 мг оптимальна по сравнению с назначением 100 мг, приводящим к супрафизиологическим концентрациям ДГЭА-С.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование заместительной терапии 50 мг ДГЭА, проведенное 24 женщинам с надпочечниковой недостаточностью (14 — с первичной, 10 — с вторичной), подтверждает восстановление физиологических уровней ДГЭА (ДГЭА-С) и андростендиона, повышение уровня тестостеро-

на плазмы до нижней границы нормы, уменьшение депрессии, улучшение общего самочувствия и настроения, увеличение полового влечения [7]. У 19 из 24 пациенток отмечены кожные андрогензависимые побочные эффекты, что было выявлено и другими авторами. Выраженность побочных эффектов не зависела от дозы ДГЭА (50 или 200 мг) [27]. E. Gurnell и V. Chatterjee [29] в проведенном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у мужчин ($n = 15$) и женщин ($n = 24$) с болезнью Аддисона после 3 мес применения 50 мг ДГЭА, кроме повышения уровня тестостерона в крови, отметили снижение концентрации белка, связывающего половые стероиды у женщин, в отличие от мужчин. Также в данном исследовании была выявлена тенденция к улучшению качества жизни при обследовании с помощью специальных анкет (General Health Questionnaire). При этом не выявлено влияния на познавательную или половую функции, изменений состава тела или минеральной плотности кости, но заместительная терапия ДГЭА в данном исследовании была кратковременной. Ввиду наличия у мужчин психологических эффектов, не зависящих от изменений уровня тестостерона, было сделано заключение о том, что ДГЭА может действовать непосредственно на ЦНС, а не через увеличение периферического биосинтеза андрогенов.

Сообщения о низких уровнях ДГЭА или ДГЭА-С у пациентов с шизофренией и у лиц со скудными познавательными функциями побудили к клиническим исследованиям, изучившим корреляции сывороточных уровней ДГЭА и ДГЭА-С у пациентов с данной патологией. При оценке изменения памяти, симптомов психической патологии у 17 пациентов с шизофренией и их корреляций с сывороточными уровнями ДГЭА и ДГЭА-С была отмечена отрицательная корреляция уровня ДГЭА и/или соотношения ДГЭА/кортизол с психопатологическими симптомами [30]. В исследовании, проведенном R. Strous и соавт. [46], 30 пациентов с шизофренией были рандомизированы, при этом они стали получать или препарат ДГЭА, или плацебо в дополнение к регулярному нейролептическому лечению. ДГЭА назначали в дозе 100 мг в течение 6 нед. Результаты показали существенное снижение негативной симптоматики, шизофрении и депрессии и беспокойства у пациентов, получающих ДГЭА. Этот эффект был более выражен у женщин. Увеличение уровней ДГЭА и ДГЭА-С в плазме приводило к уменьшению негативных симптомов, но не депрессии и беспокойства. Неблагоприятных эффектов у участвующих в исследовании пациентов не отмечено.

В литературе часто обсуждается вопрос о влиянии ДГЭА на процессы обмена веществ, в частности на ожирение. При обследовании 80 здоровых лиц A. Tchernof и соавт. [48] показали, что уровни ДГЭА были достоверно ниже у лиц с ожирением, что, возможно, было связано с инсулинорезистентностью [42]. G. De Pergola и соавт. [21] выявили обратную связь между уровнем ДГЭА и количеством жировой массы при обследовании женщин с ожирением. Они сообщили, что уровни ДГЭА были обратно пропорционально связаны с индексом массы

тела. В нескольких исследованиях предпринимали попытки применения ДГЭА с целью уточнения его влияния на массу тела. D. Villareal и соавт. [50] при пероральном назначении ДГЭА в дозе 50 мг в день пожилым мужчинам и женщинам в течение 6 мес отметили уменьшение жировой массы. Однако в исследовании S. Welle и соавт. [51] при пероральном назначении ДГЭА в дозе 20 мг/кг в день здоровым добровольцам в течение 4 нед снижения жировой массы не отмечено. В целом нет убедительных данных о влиянии экзогенно вводимого ДГЭА на снижение массы тела при ожирении.

Одним из последствий ожирения и инсулинорезистентности являются атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. В исследовании E. Barrett-Connor и соавт. изучали корреляции между серологическим уровнем ДГЭА-С и смертностью у 242 пациентов в возрасте 50–79 лет в течение 12 лет. Была показана обратная связь между уровнем ДГЭА-С и ишемической болезнью сердца, смертностью у пожилых мужчин, чего не отмечено у женщин [12]. В поддержку протективного эффекта ДГЭА при ишемической болезни сердца свидетельствуют данные, полученные J. Slowinska-Srzednicka и соавт. [44]. Авторы сравнили уровни ДГЭА-С сыворотки у женщин в перименопаузе с ангиографически доказанной ишемической болезнью сердца и в контрольной группе. Уровни ДГЭА были значительно ниже в основной группе по сравнению с контрольной. L. Mitchell и соавт. [41] выявили аналогичную зависимость и показали, что эффект ДГЭА не зависит от других известных факторов риска ишемической болезни. Однако отсутствуют данные о результатах исследования, в котором положительное влияние экзогенно вводимого ДГЭА на коронарные артерии было бы подтверждено.

P. Casson и соавт. [17] изучали влияние заместительной терапии ДГЭА на иммунную функцию и обнаружили, что у женщин в постменопаузе при ежедневном пероральном приеме 50 мг в течение 3 нед увеличились количество НК-клеток и цитотоксическая активность одновременно с уменьшением числа Т-хелперов. Учитывая возможную иммуномодулирующую роль ДГЭА, исследовали возможность его использования при лечении иммунодефицитных заболеваний, в частности СПИДа. M. Centurelli и M. Abate обнаружили отрицательную корреляцию концентрации ДГЭА с показателями прогрессии ВИЧ-инфекции [18].

Побочные эффекты заместительной терапии ДГЭА

В литературе имеются данные о некоторых неблагоприятных эффектах (акне, гирсутизм), возникающих при пероральном приеме ДГЭА, а также 1 сообщение [16] о серьезном побочном эффекте — развитии транзиторной желтухи и печеночной дисфункции через 1 нед приема 150 мг ДГЭА. Действительно ли печеночная дисфункция была прямым результатом применения ДГЭА, неизвестно, но предварительно зарегистрированное неблагоприятное влияние пероральных стероидов на функцию печени дает повод для дискуссии. Возможной альтернативой, позволяющей избежать подобных по-

бочных эффектов, является транскутанный путь введения препарата.

Учитывая отсутствие достоверных эпидемиологических и клинических данных относительно безопасности применения ДГЭА, данный препарат не зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и повсеместно распространен как пищевая добавка.

Заключение

На сегодняшний день известно, что ДГЭА и ДГЭА-С являются андрогенами, синтезируемыми в сетчатой зоне коры надпочечников, половых желез и ЦНС. Процессы синтеза этих стероидов в надпочечниках регулируются АКТГ, хотя проведенные исследования свидетельствуют о том, что АКТГ не единственный регулятор их продукции. ДГЭА и ДГЭА-С имеют следующие особенности секреции: после рождения увеличение биосинтеза ДГЭА отмечается с началом адrenaрхе и достигает пика в 3-м десятилетии жизни, постепенно снижаясь по мере старения. ДГЭА-С секретируется без циркадного ритма, в то время как ДГЭА, как и кортизол, имеет циркадный ритм секреции с максимальным уровнем в утренние часы. В многочисленных исследованиях на животных показано влияние ДГЭА на функции ЦНС, сердечно-сосудистую и иммунную системы, антиканцерогенный эффект, снижение массы тела, изменения минеральной плотности костной ткани и т. д. Заместительная терапия ДГЭА в дозе 50–100 мг у пожилых людей, приводящая к повышению уровней ДГЭА-С до характерных для лиц молодого возраста, способствовала увеличению минеральной плотности кости, улучшению половой функции и общего самочувствия. Многие из этих эффектов были более выражены у женщин, что свидетельствует о том, что ДГЭА является предшественником биосинтеза андрогенов и эстрогенов. При исследовании заместительной терапии ДГЭА у больных с надпочечниковой недостаточностью были выявлены тенденции к улучшению качества жизни пациентов. Данные о положительном влиянии экзогенно вводимого ДГЭА на коронарные артерии и снижение массы тела при ожирении противоречивы.

Таким образом, важность и многофункциональность ДГЭА не вызывают сомнений, однако требуются долговременные исследования для окончательного определения значения ДГЭА в организме человека, а также оценки безопасности его длительного использования, поскольку по эпидемиологическим данным заместительная терапия ДГЭА может влиять на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность, хронические когнитивные заболевания или онкологический риск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
2. Гончаров Н. П., Каця Г. В., Калинин С. Ю. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 4. — С. 23.

3. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2000.
5. Уварова Е. В. // Гедеон Рихтер в СНГ. Научно-информационный медицинский журнал. — 2002. — № 3.
6. Arlt W., Justl H. G., Callies F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 6. — P. 1928—1934.
7. Arlt W., Callies F., van Vlijmen J. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341, N 14. — P. 1013—1020.
8. Arlt W., Haas J., Callies F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 6. — P. 2170—2176.
9. Arvat E., Di Vito L., Lanfranco F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 45, N 9. — P. 3141—3146.
10. Baker S. J. K., Hunt P. J., Wass J. A. H. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 155. — Suppl. — P. 2.
11. Barnhart K. T., Freeman E., Grisso J. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 11. — P. 3896—3902.
12. Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D. // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 6. — P. 1757—1760.
13. Barrett-Connor E., von Muhlen D., Laughlin G. A., Kripke A. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1999. — Vol. 47, N 6. — P. 685—691.
14. Baulieu E. E., Thomas G., Legrain S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97, N 8. — P. 4279—4284.
15. Bergeron R., de Montigny C., Debonnel G. // J. Neurosci. — 1996. — Vol. 16, N 3. — P. 1193—1202.
16. Buster J. E., Casson P. R., Straughn A. B. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 166, N 4. — P. 1163—1170.
17. Casson P. R., Carson S. A. // Int. J. Fertil. — 1996. — Vol. 41, N 4. — P. 412—422.
18. Centurelli M. A., Abate M. A. // Ann. Pharmacother. — 1997. — Vol. 31, N 5. — P. 639—642.
19. Danenberg H. D., Ben-Yehuda A., Zakay-Rones Z. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2911—2914.
20. Dehydroepiandrosteron (DHEA) and aging; biologic actions and effects of administration nih guide. — 1997. — Vol. 26, N 8. — PA NUMBER: PA-97-051 P. T. 34. — National Institute on Aging. — National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
21. De Pergola G., Zamboni M., Sciaraffia M. et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Dis. — 1996. — Vol. 20, N 12. — P. 1105—1110.
22. DHEA a Comprehensive Review / Eds J. H. H. Thijssen, H. Nieuwenhuijse. — New York; London, 1999.
23. Diamond P., Cusan L., Gomez J. L. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 150. — Suppl. — P. S43—S50.
24. Flynn M. A., Weaver-Osterholtz D., Sharpe-Timms K. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 5. — P. 1527—1533.
25. Friess E., Trachsel L., Guldner J. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 268, N 1. — P. 107—113.
26. Gatto V., Aragno M., Gallo M. et al. // Oncol. Rep. — 1998. — Vol. 5, N 1. — P. 241—243.
27. Gebre-Medhin G., Husebye E. S., Mallmin H. et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 52, N 6. — P. 775—780.
28. Greendale G. A., Edelstein S., Barrett-Connor E. // J. Bone Mineral Res. — 1997. — Vol. 12, N 11. — P. 1833—1843.
29. Gurnell E. M., Chatterjee V. K. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145, N 2. — P. 103—106.
30. Harris D. S., Wolkowitz O. M., Reus V. I. // Wld J. Biol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 2, N 2. — P. 99—102.
31. Hunt P. J., Gurnell E. M., Huppert F. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 12. — P. 4650—4656.
32. Ibanez L., Dimartino-Nardi J., Potau N., Saenger P. // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 6. — P. 671—696.
33. Kalmijn S., Launer L. J., Stolk R. P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 3487—3492.
34. Kimonides V. G., Spillantini M. G., Sofroniew M. V. et al. // Neuroscience. — 1999. — Vol. 89, N 2. — P. 429—436.
35. Labrie F., Belanger A., Cusan L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2403—2409.
36. Labrie F., Diamond P., Cusan L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 10. — P. 3498—3505.
37. Laughlin G. A., Barrett-Connor E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3561—3568.
38. Legrain S., Massien C., Lahlou N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 3208—3217.
39. Leowattana W. // J. Med. Assoc. Thai. — 2001. — Vol. 84. — Suppl. 2. — P. S605—S612.
40. Majewska M. D. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 774, N 29. — P. 111—120.
41. Mitchell L. E., Sprecher D. L., Borecki I. B. et al. // Circulation. — 1994. — Vol. 89, N 1. — P. 89—93.
42. Morales A. J., Nolan J. J., Nelson J. C., Yen S. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 6. — P. 1360—1367.
43. Morales A. J., Haubrich R. H., Hwang J. Y. et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49, N 4. — P. 421—432.
44. Slowinska-Srzednicka J., Malczewska B., Srzednicki M. et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 237, N 5. — P. 551—553.
45. Solerte S. B., Fioravanti M., Vignati G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 9. — P. 3260—3267.
46. Strous R. D., Maayan R., Lapidus R. et al. // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — Vol. 60, N 2. — P. 133—141.
47. Szathmari M., Szucs J., Feher T., Hollo I. // Osteoporos. Int. — 1994. — Vol. 4, N 2. — P. 84—88.
48. Tchernof A., Despres J. P., Belanger A. et al. // Metabolism. — 1995. — Vol. 44, N 4. — P. 513—519.
49. Vermeulen A. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 774, N 29. — P. 121—127.
50. Villareal D. T., Holloszy J. O., Kohrt W. M. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 53, N 5. — P. 561—568.
51. Welle S., Jozefowicz R., Statt M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 5. — P. 1259—1264.
52. Young J., Couzinet B., Nahoul K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2578—2585.
53. Zwain I., Yen S. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140, N 2. — P. 880—887.

Поступила 18.05.03

◆ ХРОНИКА

© И. ЛАШАС, 2005

УДК 616.43:061.62(474.5)

25 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ КАУНАССКОГО ФИЛИАЛА ВСЕСОЮЗНОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ХИМИИ ГОРМОНОВ АМН СССР — ИНСТИТУТА ЭНДОКРИНОЛОГИИ ЛИТВЫ

Эндокринологию можно разделить на 3 составные части: экспериментальную, клиническую и биотехнологическую. В Литве все эти 3 направления эндокринологии имеют глубокие традиции.

В области экспериментальной эндокринологии выделяются родившийся и живший в Каунасе О. Минковский, лауреат Нобелевской премии А. В. Шалли (A. V. Schally) и другие известные представители, такие как К. Ледерис, Вл. Лашас, Р. Ошлас, В. Астраскас и др.

В области клинической эндокринологии еще в XIX веке работали Л. Лобенвейн, Й. Франк и др., позже — Й. Лашене, Е. Сталиорайтите, В. Гирдзияускас, Ю. Данис и др.

Начало биотехнологической эндокринологии в Литве дал Г. Хагедорн (H. Ch. Hagedorn), который в 1936 г. в Каунасе построил завод фирмы "Ново" и начал промышленное производство инсулина. Этот факт в свою очередь дал стимул развитию научно-исследовательской, а также производственной базы. На базе этого завода был основан Каунасский завод органопрепаратов. В 1969 г. начал работать Каунасский завод эндокринных препаратов, который выпускал 1/3 инсулина и гепарина, все гормоны гипофиза, в том числе гормон роста человека (ГРЧ), и другие препараты для бывшего СССР и экспорта.

Высокими современными биотехнологиями отличаются Институт "Ферментас", ЗАО "Биотехна" (сейчас ЗАО "Сикор Биотех"), в которых были разработаны и генно-инженерным методом производятся фармакопейные препараты ГРЧ (соматоген, биосома), интерферон (реалдирон) и др.

С 1961 г. активно действует Общество эндокринологов Литвы, которым много лет успешно руководил В. Астраскас. Регулярно проводились конференции прибалтийских республик и Белоруссии, поддерживались тесные связи со Всесоюзным обществом эндокринологов, Всесоюзным институтом экспериментальной эндокринологии (ВИЭЭ), другими союзными организациями и учеными (Н. А. Шерешевский, Л. М. Гольбер, Е. А. Васюкова, С. М. Лейтес и др.).

С 1950 г. в системе Минздрава Литвы начали работать врачи-эндокринологи, а в 1972 г. на базе Каунасской республиканской больницы было основано специализированное отделение эндокринологии (зав. Д. Грудзинскене).

В 80-е годы создались сравнительно хорошие условия для основания эндокринологического центра в Литве: существовали высокого уровня Каунасская университетская клиника, прогрессивный Каунасский завод эндокринных препаратов (КЗЭП) и квалифицированный научно-практический производственный потенциал.

По инициативе Ю. Даниса и благодаря усилиям директора Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ВИЭЭХГ) АМН СССР Н. А. Юдаева, Н. Т. Старковой, Ю. В. Морозова, директора Каунасской клиники П. Яшинскаса, директора КЗЭП А. Гендроласа в конце 1978 г. был основан Каунасский филиал ВИЭЭХГ АМН СССР, директором которого был назначен Ю. Данис. В 1988 г. было закончено строительство научно-лабораторного корпуса площадью 1500 м², в котором поместились все лаборатории и администрация.

В 1990 г. на базе Каунасского филиала ВИЭЭХГ АМН СССР был основан Научный центр эндокринологии Литвы (НЦЭЛ), директором которого был назначен Л. Лашас. С целью возможности объединения научной, клинической и педагогической работы в 1991 г. НЦЭЛ интегрировался в университетскую структуру — Каунасский медицинский университет — КМУ (в то время академию) под названием Института эндокринологии, который сохранил все свои юридические права государственного научного института. Директором остался Л. Лашас, заместителем стал В. Матулявичюс, а с 1995 г. — А. Норкус.

Научная, педагогическая и клиническая деятельность института тесно связана не только с университетскими структурами (КМУ состоит из 5 факультетов, 4 научных институтов и

университетской клиники), но и с другими институтами как в Литве, так и за рубежом. Сотрудничает со многими университетами и научными центрами Европы, особенно скандинавских стран, США. Принимаем участие в программах DIAMOND, EURODIAB, DIABALT, DIACOMP, UNICEF, GeNeSis и в ряде других. Научным сотрудникам института созданы хорошие условия для работы в клинике и педагогической работы.

В институте действуют 4 научные лаборатории — сахарного диабета (руководитель — проф. габил. др. А. Норкус), гормонологии (руководитель — проф. габил. др. Л. Лашас), щитовидной железы (руководители: с 1980 г. — проф. габил. др. Ю. Данис, с 1992 г. — д-р В. Шидлаускас, с 1993 г. — доц. габил. др. Г. Казнавичюс) и детской эндокринологии (руководители: с 1990 г. — доц. габил. др. В. Матулявичюс, с 1996 г. — проф. габил. др. Д. Лашене).

Число сотрудников института увеличилось до 70; 45 из них — научные сотрудники, в том числе 3 профессора, 6 габилитированных докторов, 2 доцента, 23 доктора наук и 7 докторантов.

В настоящее время правительством Литвы утверждены следующие основные направления деятельности института: 1) изучение механизмов гормональной регуляции и их нарушений при эндокринных заболеваниях; 2) регистр больных сахарным диабетом (СД) в Литве, изучение влияния иммунных и генетических факторов, а также окружающей среды на этиологию СД; профилактика и изучение стратегии лечения СД; 3) изучение эндокринных причин бесплодия семьи.

В лаборатории сахарного диабета в 1978 г. были начаты эпидемиологические исследования этого заболевания. В 1981 г. по инициативе ВОЗ в Литве была начата интегрированная программа профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в 1982 г. — регистр СД взрослого населения Каунаса, с 1983 г. — регистр детей, больных СД в Литве, с 1991 г. — регистр взрослых больных СД, зависимых от инсулина, который в 1994 г. включен в систему европейских регистров. Изучается динамика заболеваемости, диагностической сезонности, распространения СД и смертности больных в Литве. Собрана информация о распространении хронических осложнений СД в республике, проводится анализ и эффективности лечения СД.

Основные направления работы лаборатории — национальный регистр взрослых больных СД типа 1; физиопатологические и этиологические различия детей и взрослых, больных СД; исследования осложнений при нарушении обмена веществ больных СД типов 1 и 2: физиопатология, этиология; разработка алгоритмов контроля и профилактики.

На базе КЗЭП в конце 1978 г. была основана лаборатория химии и механизма действия гормонов (теперь — лаборатория гормонологии). Сотрудники лаборатории в тесном контакте с работниками завода, Всесоюзным научно-исследовательским институтом технологии кровезаменителей и гормональных препаратов и ВИЭЭ и ХГ АМН СССР, особенно с лабораторией акад. РАМН Ю. А. Панкова, совершенствовали производство эндокринных препаратов, изучали и создавали новые. Впервые в СССР были созданы нативные и модифицированные препараты для лечения и диагностики низкорослости, некоторых форм бесплодия и других заболеваний.

Был создан один из самых больших банков в мире гипофизов трупов человека и разработана комплексная технология производства препаратов передней доли гипофизов трупов человека: ГРЧ соматотропина человека, препарата мономерной формы ГРЧ аусоматина, иммобилизованного ГРЧ и нескольких модифицированных официально зарегистрированных форм ГРЧ. В лаборатории созданы и внедрены в производство радиоиммунологические наборы для количественного определения ГРЧ и тиротропина. Разработан и утвержден в СССР стандарт ГРЧ. Соматотропин человека, который производил КЗЭП в течение 15 лет, был экспортирован в Японию под названием "корпормон".



Визит руководителей ВИЭиХГ АМН СССР в Каунасский филиал в 1979 г. (слева направо: Л. В. Лашас, Ю. А. Панков, Н. А. Юдаев, Н. Т. Старкова, А. В. Норкус, А. Г. Мазовский, Ю. К. Данис).

Результаты исследований и клинической работы позволили внедрить в Литве алгоритм рациональной диагностики, а также тактики и стратегии лечения низкорослых лиц, особенно больных гипопитуитаризмом и синдромом Тернера, проводить их регистры, мониторинг, лечение и профилактику. Лаборатория участвует в международной программе 30 стран "GeNeSIS". Проводятся работы по созданию набора иммуномикроанализа с флуоресцентной меткой для количественного и качественного определения изомерных форм гормонов гипофиза человека.

В лаборатории щитовидной железы изучается распространенность болезней щитовидной железы в Литве; регуляторные связи оси гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа в норме и при патологии; проводятся ультразвуковые, цитологические и гистологические исследования; изучаются особенности болезней щитовидной железы у лиц пожилого возраста. Большое внимание уделяется нейроэндокринному ожирению и особенно остеопорозу. Внедряется в практику алгоритм диагностики, лечения и профилактики болезней щитовидной железы. Лаборатория успешно участвует в программе UNICEF по внедрению йодированной соли в пищевую промышленность и торговлю.

В лаборатории детской эндокринологии проводятся эпидемиологические, иммунологические, генетические и клинические обследования детей, больных СД; продолжается ведение начатого в 1983 г. регистра детей, больных СД, в Литве; изучаются клинические аспекты, иммунологические маркеры здоровых и больных СД типа 1 детей Литвы, влияние энтеровирусных инфекций и факторов окружающей среды на заболеваемость СД.

Разработана программа по изучению причин и профилактики бесплодия; продолжается обширная международная про-

грамма по изучению репродуктивного здоровья молодых мужчин (призывного возраста).

Сотрудники института публикуют свои работы в республиканских и зарубежных научных изданиях. Институт ежегодно организует 2—3 республиканские или международные конференции и ряд семинаров. С 1992 г. материалы публикуются в рецензируемом республиканском периодическом журнале (ежегодно 4 номера) "Lietuvos endokrinologija" ("Эндокринология Литвы"), который издает наш институт. Поддерживается постоянный контакт со многими компаниями и фирмами.

За 25 лет наши сотрудники защитили 7 диссертаций габилитированного доктора и 23 — доктора наук; издали 14 книг и монографий на темы СД, питания, ожирения, нейропсихиатрии, низкорослости, ГРЧ, тиреоидологии, общей эндокринологии; зарегистрировали 33 изобретения и 8 патентов.

В 2001 г. профессорам Д. Лашене и Л. Лашасу за цикл работ "Гормоны роста человека (выделение, исследования, производство, лечение, стадии) 1971—2001 гг." была присуждена премия им. Владаса Лашаса Литовской академии наук.



Визит руководителей ВИЭиХГ АМН СССР на КЗЭП в 1979 г. (слева направо: А. В. Норкус, Ю. К. Данис, Н. А. Юдаев, А. Г. Мазовский, Л. В. Лашас).

В 2003 г. Сенат КМУ утвердил детальную программу "Эндокринология" на 2003—2007 гг., которую курирует Институт эндокринологии. В программе участвуют 10 клиник (эндокринологии, радиологии, хирургии, патологической анатомии, кардиологии, акушерства и гинекологии и др.), кафедра биологии и Институт кардиологии. Это важный документ, касающийся деятельности института на ближайшие годы.

Л. Лашас (Каунас)

♦ ЮБИЛЕЙ

УДК 577.1:92 ПАНКОВ

ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ПАНКОВ

(к 75-летию со дня рождения)



10 февраля 2005 г. исполняется 75 лет со дня рождения одного из виднейших российских биохимиков — академика РАН Юрия Александровича Панкова. Он впервые сформулировал постулат: "Все органы, ткани и клетки животных и человека являются эндокринными" и определение: "Жизнь есть существование, взаимодействие (функционирование) и репродукция уникальных, высокоорганизованных нуклеотидных и аминокислотных последовательностей (ДНК, РНК и белков)". Кроме того, он автор фантастической идеи: "Некодирующие области нуклеотидных последовательностей (или "эгоистическая" ДНК) в геноме определяют морфогенез и пространственную структуру живого организма".

Ю. А. Панков родился в Ленинграде в семье рабочего. В период Великой Отечественной войны оказался в блокадном Ленинграде и с детским домом был эвакуирован в Куйбышевскую область. После окончания в 1953 г. биологического факультета Ленинградского государственного университета им. А. А. Жданова переехал в Москву и поступил на работу в Институт биологической и медицинской химии АМН СССР в лабораторию биохимии гормонов, руководимую Н. А. Юдаевым. Одновременно с работой в лаборатории прошел полный курс обучения на физическом факультете Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова. В 1962 г. Ю. А. Панков защитил кандидатскую диссертацию, а в 1967 г. — докторскую.

Научные исследования Ю. А. Панкова были посвящены выяснению путей биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках. Новые методические подходы позволили Ю. А. Панкову более детально проследить превращение каждого из них в конечные продукты биосинтеза и доказать существование новых путей биосинтеза стероидных гормонов. Ю. А. Панков разработал эффективные методы определения стероидных гормонов в биологических объектах, которые нашли широкое применение в экспериментальных и клинических исследованиях.

В 1965 г. Ю. А. Панков перешел на работу во вновь организованный Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов, который возглавил акад. РАН Н. А. Юдаев.

В 1968 г. Ю. А. Панков работал в США в лабораториях проф. А. Шелли в Новом Орлеане и проф. С. Ч. Ли в Сан-Франциско, где занимался изучением аминокислотных последовательностей белковых гормонов. В 1972 г. Ю. А. Панков устано-

вил первичную структуру свиного β -липотропного гормона, и это был первый белок, полная аминокислотная последовательность которого была изучена в СССР.

Возглавив в 1970 г. лабораторию биохимии белковых гормонов, Ю. А. Панков стал организатором нового для нашей страны научного направления — изучения структурно-функциональных закономерностей молекулярного строения гормонально-активных белков и пептидов. В этой области ему принадлежит ряд приоритетных достижений. Установлена первичная структура нескольких гипофизарных гормонов различных видов животных, включая пролактин, соматотропин, лютеинизирующий гормон, кортикотропин и липотропин, выявлены активные участки их молекул, показано существование новой гликозилированной формы пролактина. На основании полученных данных разработана концепция структурно-функциональной организации белковых гормонов. Налажено производство медицинского препарата "Соматотропный гормон для инъекций", который некоторое время использовался в нашей стране для лечения гипофизарных карликов.

Под руководством Ю. А. Панкова проведены исследования по молекулярному клонированию и определению нуклеотидной последовательности участков ДНК, комплементарных мРНК, проопиомеланокортина и пролактина человека. На основе клонотски кДНК из инсулиномы человека создан генно-инженерный продуцент проинсулина. Получены бактериальные продуценты соматостатина, лептина и фрагментов холестеролэстеразы человека. В настоящее время научные интересы Ю. А. Панкова направлены на изучение молекулярно-генетических аспектов ожирения, поиск патологических генотипов, обуславливающих этот синдром.

Указанные фундаментальные и прикладные исследования вывели Ю. А. Панкова в число известных биохимиков, работающих на самых прогрессивных направлениях медико-биологической науки. Как ученому и организатору крупномасштабных исследований, Ю. А. Панкову присущи чувство нового, научная интуиция, умение выделять наиболее актуальные в теоретическом и практическом отношении проблемы и добиваться их эффективного решения.

В 1970—1984 гг. Ю. А. Панков был заместителем директора по научной работе, а в 1984—1990 гг. возглавлял Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР. С 1987 г. по настоящее время Ю. А. Панков является заведующим лабораторией молекулярной эндокринологии ГУ Эндокринологического научного центра РАН. В 1974 г. избран членом-корреспондентом, а в 1986 г. — действительным членом (академиком) АМН СССР.

В 1984—1997 гг. Ю. А. Панков возглавлял Сотрудничающий центр ВОЗ по репродукции человека и в 1984—1991 гг. состоял членом специальной группы советников ВОЗ. В 1984—1990 гг. был директором Сотрудничающего центра ВОЗ по сахарному диабету. Ю. А. Панков является почетным гражданином города Лексингтон (США), членом "Ордена Международного братства" (Order of International Fellowship, Cambridge, UK), почетным членом Кубинского общества эндокринологов, членом Эндокринного общества (The Endocrine Society), Планетарного общества (The Planetary Society), Американской диабетической ассоциации (American Diabetic Association). Ю. А. Панков — автор более 400 научных публикаций в отечественных и зарубежных журналах. Под его руководством подготовлено более 20 кандидатских и докторских диссертаций. Он является главным редактором переводной монографии "Молекулярная эндокринология", выпущенной издательством "Медицина" в 2003 г.

Биография Ю. А. Панкова опубликована в серии книг "The Marquis Who's Who Publications Board" (США) и в книгах, выпускаемых Международным Биографическим центром (The International Biographical Centre, Cambridge, England) в конце XX и начале XXI столетия.