

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1. 2006

Том 52

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 ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

119992 Москва, Б. Пироговская ул., 2,  
строение 5

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Б. Пироговская ул., 2/6,  
строение 18

Тел. (095) 248-72-46

E-mail: [meditsina@mtu-net.ru](mailto:meditsina@mtu-net.ru)  
WWW страница: [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

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

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс (095) 248-33-24

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

Редактор *Е. В. Мышева*  
Переводчик *Т. А. Четчикина*  
Художественный редактор *М. Б. Белякова*  
Корректор *Т. И. Луковская*

Сдано в набор 11.10.2005.  
Подписано в печать 16.11.2005.  
Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>4</sub>.  
Печать офсетная.  
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.  
Усл. печ. л. 7,35.  
Усл. кр.-отт. 10,78.  
Уч.-изд. л. 8,92.  
Заказ 21.

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. 52. 2006. № 1. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО  
"МЕДИЦИНА"», 2006

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 52

январь—февраль

1 • 2006

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. (ответственный секретарь)  
КАСАТКИНА Э. П.  
КНЯЗЕВ Ю. А.  
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)  
УГРЮМОВ М. В. (Москва)  
ХЕЛДС А. О. (Рига)  
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)  
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

## СОДЕРЖАНИЕ

### Клиническая эндокринология

*Кравец Е. Б., Юрченко Е. В., Фрейдин М. Б., Самойлова Ю. Г., Солодилова Е. А.* Взаимосвязь I/D-полиморфизма гена ACE и T174M-полиморфизма гена AGT с диабетическими микроангиопатиями у детей и подростков . . . . .

3

*Вассерман Л. И., Трифонова Е. А., Щелкова О. Ю.* Эмоционально-личностные факторы формирования отношения к болезни у больных сахарным диабетом 1-го типа. . . . .

6

*Чапova О. И., Болотова Н. В., Кац И. В.* Особенности поражения центральной нервной системы у детей при сахарном диабете 1-го типа. . . . .

11

*Марова Е. И., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Арапова С. Д.* Влияние десмопрессина на продукцию кортикостероидов у больных с различными формами гиперкортицизма. . . . .

14

*Древал А. В., Шестакова Т. П., Нечаева О. А.* Эффективность йодной профилактики у беременных с диффузным нетоксическим зобом в районе с легким йодным дефицитом. . . . .

19

### В помощь практическому врачу

*Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Абесадзе И. А., Юшков П. В., Егорычева Е. К.* Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (лекция) . . . . .

22

### Заметки из практики

*Бабарина М. Б., Секинаева А. В., Гиниятуллина Е. Н., Рожинская Л. Я.* Случай ольфактогенитальной дисплазии (синдром Каллмана) у женщин . . . . .

26

### Экспериментальная эндокринология

*Телушкин П. К., Ноздрачев А. Д., Потопов П. П.* Изменения энергетического обмена и повреждение нервных клеток у крыс при многократном введении высоких доз инсулина . . . . .

28

### Обзоры

*Бабичев В. Н.* Рецепторные механизмы действия половых гормонов. Может ли рецептор работать без лиганда? . . . . .

32

*Ясинская И. М., Сумбаев В. В.* Универсальная и комплексная энзимология ароматазы . . . . .

39

*Азнабаев М. Т., Алтынбаев У. Р., Серезжин И. Н., Шамратова А. Р.* Роль ренин-ангиотензиновой системы глаза в патогенезе диабетической ретинопатии . . . . .

47

### Рецензия

*Гончаров Н. П.* Рец. на книгу: "Андрология (мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы)" Под ред. Е. Neischlag, Н. М. Behre. . . . .

50

### Хроника

*Гончаров Н. П.* Информация о конгрессе по андрологии . . . . .

51

## CONTENTS

### Clinical Endocrinology

*Kravets Ye. B., Yurchenko Ye. V., Freidin M. B., Samoilova Yu. G., Solodilova Ye. A.* Relationship of the I/D-polymorphism of the ACE gene and the T174M-polymorphism of the AGT gene to diabetic microangiopathies in children and adolescents

*Wasserman L. I., Trifonova E. A., Shchelkova O. Yu.* Affective and personal determinants of formation of an attitude towards the disease in patients with type 1 diabetes mellitus

*Chapova O. I., Bolotova N. V., Kats I. V.* The specific features of central nervous system lesions in children with type 1 diabetes mellitus

*Marova Ye. Y., Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Arapova S. D.* Effect of desmopressin on the production of corticosteroids in patients with different forms of hypercorticism

*Dreval A. Z., Shestakova T. P., Nechayeva O. A.* Efficiency of iodine prophylaxis in pregnant women with nontoxic diffuse goiter in a mild iodine-deficiency area

### Guidelines for the Practitioner

*Troshina Ye. A., Mazurina N. V., Abesadze I. A., Yushkov P. V., Yegorycheva Ye. K.* Follicular thyroid neoplasia (a lecture)

### Clinical Notes

*Babarina M. B., Sekinayeva A. V., Giniyatullina Ye. N., Rozhinskaya L. Ya.* A case of olfactogenital dysplasia (Kallmann's syndrome) in females

### Experimental Endocrinology

*Telushkin P. K., Nozdrachev A. D., Potapov P. P.* Energy metabolic changes and nerve cell damage in rats exposed to multiple administration of large-dose insulin

### Reviews

*Babichev V. N.* Receptor mechanisms of action of sex hormones. Can the receptor work without a ligand?

*Yasinskaya I. M., Sumbayev V. V.* Aromatase: universal and complex enzymology

*Aznabayev M. T., Altynbayev U. R., Serezhin I. N., Shamratova A. R.* Role of the renin-angiotensin system of the eye in the pathogenesis of diabetic retinopathy

### Book Review

*Goncharov N. P.* *Andrology (male health and reproductive dysfunction)* edited by E. Neischlag, H. M. Behre

### Current Events

*Goncharov N. P.* Information on the Congress on Andrology

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.16-02:616.379-008.64]-053.2-092-07:577.21

Е. Б. Кравец, Е. В. Юрченко, М. Б. Фрейдин, Ю. Г. Самойлова, Е. А. Солодилова

**ВЗАИМОСВЯЗЬ I/D-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АСЕ И T174M-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА AGT С ДИАБЕТИЧЕСКИМИ МИКРОАНГИОПАТИЯМИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Сибирский государственный медицинский университет, НИИ медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН

Целью исследования явились изучение роли генов-кандидатов ренин-ангиотензиновой системы в развитии микроангиопатий у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, а также систематизация по значимости факторов риска развития диабетических микроангиопатий для обоснования оптимальных подходов к профилактике и терапевтической коррекции. Обследовано 138 детей (73 мальчика и 65 девочек), больных СД 1-го типа. Средний возраст обследованных составил  $13,2 \pm 0,3$  года.

На основании полученных данных можно предположить, что пациенты с СД 1-го типа — носители аллеля D имеют генетическую предрасположенность к развитию диабетической нефропатии. Установлена ассоциация I/D-полиморфизма гена АСЕ с развитием диабетической нефропатии у детей с СД 1-го типа в сибирской популяции. Аллель I гена АСЕ реже встречается у больных СД с наличием нефропатии ( $p > 0,05$ ) и является фактором, уменьшающим риск ее развития. Наличие ассоциации между аллелем D и развитием диабетической нефропатии свидетельствует о вкладе полиморфизма гена АСЕ в регуляцию выработки ангиотензинпревращающего фермента, играющего важную роль в патогенезе данного осложнения. Не обнаружено ассоциации изучаемого полиморфизма с наличием у больного сочетания диабетической нефро- и ретинопатии. Анализ ассоциаций T174M-полиморфизма гена AGT с диабетическими микроангиопатиями показал, что при сравнении распределения гена AGT в группах больных с микроангиопатиями и без них статистически значимых различий не обнаружено. Была установлена ассоциация аллеля T гена AGT с СД 1-го типа, подтвержденная отрицательным TDT-тестом на ассоциацию со здоровыми сибсами. Также обнаружена ассоциация аллеля T с диабетической нефропатией.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, микроангиопатии, дети, подростки.

The purpose of the study was to examine a role of candidate genes of the renin-angiotensin system in the development of microangiopathies in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM) and to systematize the risk factors of development of diabetic microangiopathies in order to substantiate the optimal approaches to prevention and therapeutic correction. A hundred and thirty-eight children (73 boys and 65 girls) with type 1 DM were examined. Their mean age was  $13.2 \pm 0.3$  years.

Based on the findings, it may be assumed that patients with type DM who are the carriers of the D allele are genetically predisposed to the development of diabetic nephropathy. An association of the ID polymorphism of the ACE gene with the development of diabetic nephropathy was established in children with type 1 DM in the Siberian population. Allele I of the ACE gene ACE less frequently occurs in DM patients with nephropathy ( $p > 0.05$ ) and a factor that reduces the risk of its development. The association of the D allele with the development of diabetic nephropathy suggests that the polymorphism of the ACE gene contributes to the regulation of generation of angiotensin-converting enzyme that plays an important role in the pathogenesis of this complication. There was no association of the polymorphism in question with the concomitance of diabetic nephro- and retinopathy in the patient. Analysis of the associations of the T174M polymorphism of the AGT gene with diabetic microangiopathies revealed no statistically significant differences when the distribution of the AGT gene was compared in the groups of patients with and without microangiopathies. There was an association of the T allele of the AGT gene with Type 1 DM, as evidenced by a negative TDT test in with healthy sibs. An association of the T allele with diabetic nephropathy was also ascertained.

Key words: renin-angiotensin system, microangiopathy, children, adolescents.

К достижениям в диабетологии последних десятилетий следует отнести доклиническую диагностику микрососудистых осложнений и новые возможности в области молекулярной генетики, которые открыли перспективы в изучении патогенеза этих состояний [1, 3, 7].

В настоящее время методами молекулярной генетики доказано, что у человека гены многих ферментов и рецепторов характеризуются наличием одного или нескольких структурных полиморфизмов, которые оказывают влияние на функциональную активность кодируемых белков. Эти специфические для конкретной патологии маркеры могут быть выявлены задолго до ее клинической манифестации, что очень важно для уточнения групп риска, их активного наблюдения и терапевтической коррекции [2, 4, 5].

В число генов-кандидатов, продукты которых могут принять участие в развитии диабетических

ангиопатий, входят гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Роль РАС неопределима в обеспечении нормальной физиологии сосудов. Белки РАС вовлечены в регуляцию локальной тканевой гемодинамики, артериального давления. Значимая роль РАС в патогенезе диабетических ангиопатий подтверждается успешным использованием в клинике ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Активность РАС регулируется уровнем продукции ангиотензиногена, активностью ренина и АПФ и сосудистым рецептором к ангиотензиногену-2 [6].

По-прежнему сохраняется значительный интерес к изучению генетической предрасположенности в развитии микрососудистых осложнений при сахарном диабете (СД).

Целью исследования явились изучение роли генов-кандидатов РАС в развитии микроангиопатий

Таблица 1

Характеристика больных СД ( $n = 138$ )

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Пол:		
мальчики	73	53
девочки	65	47
Стаж заболевания, годы:		
до 3	49	35,5
3—5	35	25,3
более 5	54	39,2
Потребность в инсулине, ЕД на 1 кг массы тела:		
до 0,5	35	25,4
0,5—0,7	66	47,8
более 0,7	37	26,8
Уровень Hb A <sub>1c</sub> , %:		
до 9	16	11,6
9—11	58	42,0
более 11	64	46,4
Отсутствие микроангиопатий	74	53,6
Диабетические микроангиопатии:		
ретинопатия	19	13,8
нефропатия	16	11,6
ретино- и нефропатия	29	21
Возраст дебюта, годы:		
до 6	42	30,4
7—11	41	29,7
старше 11	55	39,9

у детей и подростков с СД 1-го типа, а также систематизация по значимости факторов риска развития диабетических микроангиопатий для обоснования оптимальных подходов к профилактике и терапевтической коррекции.

### Материалы и методы

Обследовано 138 детей (73 мальчика и 65 девочек), больных СД 1-го типа. Средний возраст обследованных составил  $13,2 \pm 0,3$  года. Характеристика их представлена в табл. 1.

Для более полной оценки влияния факторов внешней среды в качестве контрольной группы обследовали здоровых sibсов.

Как видно из табл. 2, группа больных СД 1-го типа была разделена на 2 подгруппы: с наличием диабетических микроангиопатий и без них.

В группу пациентов с наличием только диабетической нефропатии в основном вошли больные с нефропатией в стадии микроальбуминурии. Анализ подтвердил, что с увеличением стажа диабета прямо пропорционально возрастает риск развития как диабетической ретинопатии, так и сочетания диабетической нефро- и ретинопатии. Необходимо отметить, что у больных с сочетанием диабетической нефро- и ретинопатии возраст дебюта СД 1-го типа приходится на дошкольный период, в то время как число пациентов с наличием только нефропатии возрастает с увеличением возраста дебюта и имеет максимальное значение при дебюте в период пубертата.

Наряду с традиционным клинико-инструментальным исследованием у пациентов определяли уровень гликированного гемоглобина (Hb A<sub>1c</sub>), ли-

пидный спектр крови: содержание холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой, высокой, очень низкой плотности, триглицеридов; МАУ, активность АПФ. Проводили поиск генетической основы клинических проявлений СД — полиморфизмов гена ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и гена ангиотензиногена (AGT) с использованием с этой целью полиморфного маркера, расположенного в интроне 16 и представляющего двухаллельный полиморфизм типа вставка/отсутствие вставки (Insertion/Deletion), в латинской аббревиатуре называемый полиморфизмом типа I/D. Для определения активности АПФ сыворотки крови использовали метод G. Maguire и C. Price (1985), модифицированный П. П. Голиковым и Н. Ю. Николаевой (1998).

Для анализа рестрикционного полиморфизма T174M (замена треонина на метионин в положении 174) гена AGT продукты амплификации подвергали гидролизу рестриктазой Bsp191 ("Сибэнзим", Россия). При электрофоретическом разделении продуктов рестрикции выявляются 2 аллельных варианта: аллель T (отсутствие сайта рестрикции) — 1 фрагмент длиной 303 пары нуклеотидов; аллель M (присутствие сайта) — 2 фрагмента 211 и 92 пары нуклеотидов.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программ Statistica 5.5, используя параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна—Уитни) методы исследования.

Изучение ассоциации полиморфизма исследованных генов с патологией проводили с использованием теста на неравновесие при исследовании Transmission/Disequilibrium Test (TDT). Взаимоотношения между результатами диагностического теста и реальным наличием или отсутствием заболевания вычисляли с помощью расчета чувствительно-

Таблица 2

## Характеристика обследованных с диабетическими микроангиопатиями

Показатель	Нефропатия	Нефро- и ретинопатия	Ретинопатия
Пол:			
мальчики	7	14	11
девочки	9	15	8
Hb A <sub>1c</sub> , %	$14,49 \pm 0,77$	$15,65 \pm 0,56$	$13,2 \pm 0,63$
Возраст дебюта, годы:			
до 7 лет	3	15	8
7—11	6	7	8
старше 11	7	7	3
Стаж заболевания, годы:			
до 3	4	2	1
3—5	3	7	5
более 5	9	20	13
Наличие кетоацидотической комы	7	7	5
Наследственная отягощенность:			
по СД 1-го типа	2	6	3
по СД 2-го типа	4	8	5
по артериальной гипертензии	11	18	10

сти (Se), специфичности (Sp) теста, распространенности заболевания (P), прогностической ценности отрицательного (-PV) и положительного (+PV) результатов, отношения правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR-) результатов теста.

### Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у пациентов с СД 1-го типа с наличием и отсутствием диабетических микроангиопатий из всех клинических факторов риска в развитии ангиопатий наибольшее значение имели степень компенсации углеводного обмена, стаж патологического процесса и возраст дебюта заболевания. При этом у пациентов с сочетанием нефро- и ретинопатии диабет чаще дебютировал в возрасте до 7 лет, а у пациентов с наличием только нефропатии — после 11 лет.

Кроме известных метаболических факторов, оказывающих влияние на эндотелий сосудов, АПФ, ангиотензиноген-2 являются одними из ключевых звеньев поддержания равновесия между факторами вазодилатации и, следовательно, регуляции сосудистого тонуса.

Анализ наших исследований свидетельствует о том, что уровень активности АПФ не имел статистически значимой зависимости от пола, возраста, давности диабета, возраста дебюта, наследственной отягощенности по СД 1-го и 2-го типов, артериальной гипертонии, наличия кетоацидотической комы в анамнезе. Отмечены статистически значимые различия активности АПФ в группах с микроангиопатиями и без них ( $50,73 \pm 4,45$  и  $37,41 \pm 3,56$  мкмоль · мин<sup>-1</sup> · л<sup>-1</sup> соответственно;  $p = 0,02$ ).

Для верификации достоверности данного показателя провели оценку чувствительности и специфичности теста. Уровень активности АПФ имел чувствительность более 50% при специфичности более 70%. Анализ ассоциаций I/D-полиморфизма гена ACE с СД 1-го типа показал, что распределение аллелей I и D гена ACE у больных СД 1-го типа не зависело от пола; не выявлено также статисти-

чески значимой разницы в зависимости от стажа диабета, возраста дебюта.

Ассоциация семейных случаев СД 1-го типа и I/D-полиморфизма гена ACE у пробандов не установлена. Однако у девочек с СД 1-го типа получена статистически значимая ассоциация аллеля I с наличием отягощенной наследственности по СД 2-го типа. Распределение генотипов и частот аллелей I/D-полиморфизма гена ACE у больных в зависимости от наличия микроангиопатий представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у больных с диабетической нефропатией по сравнению с больными без осложнений преобладал аллель D (75% против 57%).

Диабетической нефропатии не обнаружено у больных с генотипом II, у гетерозигот ID она встречалась редко (13 пациентов с нефропатией против 29 без нефропатии).

На основании полученных данных можно высказать предположение о том, что пациенты с СД 1-го типа — носители аллеля D имеют генетическую предрасположенность к развитию диабетической нефропатии.

Изучение частоты наследования аллелей I и D от гетерозиготных родителей выявило, что аллель D ассоциирует с СД 1-го типа, при этом тест на неравновесие при наследовании (TDT) составил 4,18 ( $p = 0,04$ ), TDT на ассоциацию со здоровыми сибсами — 1,82 ( $p = 0,18$ ).

Таким образом, впервые установлена ассоциация I/D-полиморфизма гена ACE с развитием диабетической нефропатии у детей с СД 1-го типа в сибирской популяции. Аллель I гена ACE реже встречается у больных СД с наличием нефропатии ( $p > 0,05$ ) и является фактором, уменьшающим риск ее развития. Наличие ассоциации между аллелем D и развитием диабетической нефропатии свидетельствует о вкладе полиморфизма гена ACE в регуляцию выработки АПФ, играющего важную роль в патогенезе данного осложнения. Не обнаружено ассоциации изучаемого полиморфизма с наличием у больного сочетания диабетической нефро- и ретинопатии.

Поиск ассоциации E174M-полиморфизма гена AGT у обследованных дал следующие результаты. Анализ ассоциаций T174M-полиморфизма гена AGT с диабетическими микроангиопатиями показал, что при сравнении распределения гена AGT в группах больных с микроангиопатиями и без них статистически значимых различий не обнаружено. Выявлена ассоциация аллеля T гена AGT с СД 1-го типа, подтвержденная отрицательным TDT-тестом на ассоциацию со здоровыми сибсами. Также обнаружена ассоциация аллеля T с диабетической нефропатией.

### Выводы

1. Частота развития микроангиопатий при СД 1-го типа определяется сочетанием средовой компоненты (стаж диабета, возраст дебюта заболевания, повышенным уровнем активности АПФ) и генетических факторов (полиморфизмом генов ангиотензинконвертирующего фермента и ангиотензиногена).

Таблица 3

Распределение генотипов и частот аллелей I/D-полиморфизма гена ACE у обследованных в зависимости от наличия микроангиопатий

Больные СД 1-го типа	Число больных	Генотип			Аллель		p
		II	ID	DD	I	D	
Без осложнений	74	17	29	28	43	57	—
С диабетической нефропатией	16	0	13	3	25	75	0,006
С диабетической ретинопатией	19	6	8	5	53	57	0,05
С диабетической нефро- и ретинопатией	29	7	13	8	48	52	0,66

Примечание. p — достоверность различий с группой больных СД 1-го типа без осложнений.

2. Аллельные варианты гена ACE (I/D-полиморфизм) и гена AGT (T174M-полиморфизм) являются составной частью в структуре наследственной предрасположенности к СД 1-го типа.

3. Установленная ассоциация аллеля D исследуемого I/D-полиморфизма гена ACE и ассоциация аллеля T T174M-полиморфизма гена AGT с диабетической нефропатией позволяет решить вопрос о превентивной терапии данного осложнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 2000. — № 2. — С. 9—12.
2. Сергеева Т. В. и др. // Клини. мед. — 2000. — № 7. — С. 9—14.
3. Шестакова М. В., Шляхто Е. В. // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 42, № 3. — С. 15—17.
4. Akerblom H. // Ann. Med. — 1997. — Vol. 29, N 5. — P. 383—385.
5. Brands M. // Hypertens. — Vol. 14, N 6. — P. 1265—1315.
6. Festa A. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 3. — P. 350—356.
7. Freire M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13, N 10. — P. 2553—2558.

Поступила 22.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-036.868

Л. И. Вассерман, Е. А. Трифонова, О. Ю. Щелкова

## ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

Для изучения эмоционально-личностных факторов формирования внутренней картины болезни у больных сахарным диабетом 1-го типа на базе Санкт-Петербургского городского диабетологического центра в рамках сотрудничества Института им. В. М. Бехтерева и Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова было обследовано 126 амбулаторных пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (51 мужчина и 75 женщин). Средний возраст обследованных составил  $31,8 \pm 10,1$  года, средняя продолжительность заболевания —  $17,2 \pm 8,3$  года. У большинства пациентов отмечались симптомы поздних диабетических осложнений. Отношение к болезни и эмоционально-личностные особенности пациентов изучали с помощью методики для психологической диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ), шкалы для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации и опросника "Способы копирования". Анализ результатов позволил сделать следующие выводы: вероятность гипернозогностических реакций пациентов относительно независима от объективно оцениваемой тяжести заболевания; наличие эмоционально-личностных характеристик, связанных с повышенным уровнем невротизации, значительно повышает риск формирования гипернозогностического варианта внутренней картины болезни, что в значительной мере обусловлено тенденцией к избегающему поведению и недостаточностью навыков совладающего со стрессом поведения — навыков планирования решения проблемы и саморегуляции. Психологическая коррекция, направленная на повышение эмоциональной устойчивости личности и развитие навыков совладания со стрессом, по-видимому, способна улучшить адаптацию больных диабетом 1-го типа к своему заболеванию.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, отношение к болезни, внутренняя картина болезни, личность, стиль совладания со стрессом.

*A hundred and twenty-six outpatients (41 males and 75 females) with type 1 diabetes mellitus were examined to study the affective and personal determinants of their attitude towards the disease at the Saint Petersburg City Diabetes Center within the framework of cooperation of the V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute and the Academician I. P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University. The examinees' mean age was  $31.8 \pm 10.1$  years. The mean duration of the disease was  $17.1 \pm 8.3$  years. Most patients were found to have symptoms of late diabetic complications. The patients' attitude towards the disease and their affective and personal characteristics were examined, by using a test for the psychological diagnosis of the types of an attitude towards the disease, scales for the rapid psychological diagnosis of neurotization, and the questionnaire "Copying ways". Analysis of the results led to the following conclusions: the probability of hypernosognostic reactions in patients with type 1 diabetes mellitus is relatively independent of the objectively assessed severity of the disease; the affective and personality characteristics associated with hyperneurotization considerably increase the risk of the hypernosognostic type of the internal picture of the disease, which is largely mediated by a tendency for avoidance behavior and by the lack of stress-coping behavioral skills, mainly problem solution-planning and self-regulation skills. Psychological correction aimed at enhancing the emotional stability of a personality and developing stress-coping skills seems to improve the adaptation of patients with type 1 diabetes mellitus to their disease.*

Key words: type 1 diabetes mellitus, attitude towards disease, the internal picture of disease, personality, stress-coping style.

Процесс гуманизации медицины, возрастающий интерес к качеству жизни пациентов [8], к их благополучию в физической, психической, социальной сферах сопровождается осознанием того, что для достижения позитивных результатов лечения соматическую болезнь недостаточно рассматривать только как патологическое состояние организма, проявляющееся конкретной симптоматикой, т. е. как объективную картину заболевания. Болезнь имеет и субъективную сторону — внутреннюю картину, особый личностный смысл для пациента [2, 4, 5, 7, 9]. Пациент не только имеет собственное понимание патогенеза своего заболева-

ния, его проявлений и последствий, методов лечения и их эффективности, но и ценностно осмысливает и эмоционально переживает ситуацию болезни [2, 3]. Болезнь для пациента — это не умозрительное образование, а в широком смысле жизнь с данной болезнью, сопряженная с необходимостью адаптироваться к ее последствиям.

Особое значение отношение к болезни приобретает при наличии хронического заболевания, поскольку оно сопровождает пациента на протяжении продолжительного периода жизни, а способность адаптироваться к ситуации болезни, с одной стороны, негативно отражается на общей пси-

хосоциальной адаптированности больного, а с другой — прямо и опосредованно ухудшает его соматическое состояние. В связи с этим выявление закономерностей формирования отношения к болезни, оценка относительного вклада объективных характеристик заболеваний и эмоционально-личностных особенностей пациента представляются важными задачами профилактики соматических осложнений и нарушений психосоциальной адаптации у больных с хроническими заболеваниями, в структуре которых важное место занимает сахарный диабет (СД), в частности СД 1-го типа. Специфика жизненной ситуации при СД 1-го типа определяется внезапным началом в молодом возрасте и неизлечимостью; наличием витальной угрозы, связанной с риском острых гипо- и гипергликемических состояний, а также с развитием поздних осложнений; риском инвалидизации вследствие развития поздних осложнений; необходимостью неукоснительного соблюдения режима контроля заболевания с целью предупреждения острых гипо- и гипергликемических состояний, а также поздних осложнений; риском снижения социального статуса вследствие заболевания, недостаточной социальной защищенностью и др.

Пациенты с СД рассматривают свое заболевание в первую очередь как причину трудностей в повседневной жизни и в социальной сфере. Для медиков же СД — это прежде всего патофизиологическое расстройство, влияющее на функции организма больного. Это несоответствие взглядов на болезнь "изнутри" и со стороны, а следовательно, и недостаточно продуктивное взаимодействие врача и пациента [11] может объяснять нередкое нарушение больными режима контроля заболевания (нарушение комплайенса), особенно когда выполнение медицинских рекомендаций препятствует их социальной активности.

При этом, как показывают исследования, информированность пациента о сущности и способах контроля СД, владение специфическими навыками контроля оказываются необходимыми, но недостаточными условиями комплайенса [10, 14]. Это подчеркивает важность учета эмоциональной и мотивационной составляющей отношения к болезни, в частности профилактики и своевременного диагностирования гипернозогностических реакций [4]. Под гипернозогностической реакцией понимают повышенную эмоциональную вовлеченность в ситуацию болезни, нарушение значимых отношений личности в связи с неспособностью адаптироваться к условиям болезни, особенно при ухудшении соматического состояния, развитии тяжелых осложнений, существенно ограничивающих физические возможности пациентов и возможности удовлетворения актуальных социальных потребностей, снижающих их качество жизни [13].

Можно предположить, что нарушение психосоциальной адаптации пациента в связи с заболеванием является следствием недостаточности навыков преодоления стресса болезни и ее последствий (совладания со стрессом), а также определенных эмоционально-личностных особенностей — эмоциональной неустойчивости, особой восприимчивости к воздействию стрессорных факторов, тре-

вожности, склонности к негативным переживаниям и т. д.

Для изучения эмоционально-личностных факторов формирования отношения к болезни у больных СД 1-го типа на базе Санкт-Петербургского городского диабетологического центра в рамках сотрудничества Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева и Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова было амбулаторно обследовано 126 пациентов с СД 1-го типа (51 мужчина и 75 женщин), состоявших на учете в указанном центре. Средний возраст обследованных составил  $31,8 \pm 10,1$  лет (18—57 лет), средняя продолжительность заболевания —  $17,2 \pm 8,3$  года (0,5—46 лет). В связи со значительной продолжительностью заболевания у 81% пациентов отмечались симптомы поздних диабетических осложнений (диабетической ретинопатии, нефропатии, полинейропатии, синдрома диабетической стопы, гипертонии разного генеза): у 37,3% — 1—2 осложнения, у 43,7% — 3 осложнения и более. Среди обследованных 50% были признаны инвалидами II группы, 25,4% — III группы, 24,6% не имели статуса инвалидов.

В ходе экспериментально-психологического обследования в рамках комплексной медико-психологической исследовательской программы наряду с другими методиками [3] использовали методику для психологической диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ); шкалу для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации (УН); опросник "Способы копинга".

Методика ТОБОЛ [1] разработана в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте им. В. М. Бехтерева и предназначена для диагностики типов отношения к болезни (личностного реагирования на болезнь) и других значимых отношений личности, связанных с болезнью (отношения к лечению, врачам и медицинскому персоналу, родным и близким и др.). Опросник позволяет диагностировать 12 типов отношения к болезни, а также смешанный и диффузный варианты реагирования на болезнь.

Опросник УН [6] предназначен для выявления степени выраженности эмоционально-личностных особенностей, связанных с эмоциональной нестабильностью (тревожностью, напряженностью, раздражительностью), которая создает условия для ипохондрической фиксации на неприятных соматических ощущениях, сосредоточенности на переживаниях личных недостатков, формирования чувства собственной неполноценности, социальной робости и т. д.

Опросник "Способы копинга" [12] предназначен для изучения особенностей совладающего со стрессом поведения и позволяет оценить предпочтительность для обследуемого 8 стратегий совладания со стрессом: конфронтации, дистанцирования, самоконтроля, поиска социальной поддержки, принятия ответственности, избегания, планирования и положительной переоценки.

Результаты применения методики ТОБОЛ (табл. 1) позволили сделать вывод о преимущественно адаптивном отношении к болезни у боль-

Таблица 1

## Варианты личностного реагирования на болезнь у больных СД 1-го типа

Тип отношения к болезни	Частота доминирования в структуре ВКБ		Типы отношения к болезни	Частота доминирования в структуре ВКБ	
	абс.	%		абс.	%
Гармоничный	35	27,8	Меланхолический	2	1,6
Эргопатический	40	31,7	Апатический	0	0
Анозогностический	28	22,2	Сенситивный	16	12,7
Тревожный	2	1,6	Эгоцентрический	1	0,8
Ипохондрический	4	3,2	Паранойальный	0	0
Неврастенический	4	3,2	Дисфорический	1	0,8
Диффузный	15	11,9			

Примечание. Данные приведены с учетом смешанных типов отношения к болезни. Здесь и в табл. 2: ВКБ — внутренняя картина болезни.

шинства пациентов с некоторой тенденцией к гипозогнозии. Почти у 1/3 пациентов был диагностирован гармоничный тип отношения к болезни, характеризующийся трезвой оценкой своего состояния, стремлением содействовать успеху лечения, нежеланием обременять других тяготами ухода за собой, готовностью продолжать посильную социальную активность, несмотря на болезнь, и т. д. Внутренняя картина болезни более чем у половины обследованных характеризовалась либо деятельным отношением к жизни, настойчивым стремлением добиться успехов и признания в профессиональной и учебной сфере, несмотря на болезнь, компенсировать мнимую ущербность самоотверженным трудом (эргопатический вариант), либо некоторой легкомысленностью, склонностью игнорировать симптомы заболевания или не придавать им особого значения (анозогностический вариант).

Вместе с тем 35,7% пациентов испытывали серьезную обеспокоенность заболеванием с преобладанием в их переживаниях разнообразных негативных эмоций: тревоги, досады, раздражения, подавленности, апатии и т. д. Иными словами, более трети обследованных имели гипернозогностический вариант внутренней картины болезни, предполагающий чрезвычайную эмоциональную вовлеченность пациента в проблему болезни, сосредоточение на мыслях о болезни и ее последствиях, препятствующее полноценному психосоциальному функционированию.

Как видно из табл. 1, в структуре гипернозогностических реакций центральное место занимали сенситивный тип отношения к болезни, отражающий опасение пациентов произвести на окружающих неблагоприятное впечатление сведениями о своей болезни, потерять уважение, симпатию, вызвать оскорбительную жалость, подозрения в использовании своей болезни в корыстных целях и

т. д., а также диффузный тип отношения к болезни, для которого характерна мультимодальная аффективная насыщенность негативных переживаний по поводу заболевания. У остальных пациентов эмоциональная доминанта гипернозогностической реакции проявлялась ипохондрическими тенденциями с фиксированием на неприятных телесных ощущениях и тягостным чувством недооценки окружающими обременительности заболевания, раздражительной слабостью, тревогой, тоской, подавленностью и др.

Результаты соотнесения клинических характеристик, отражающих тяжесть заболевания, с особенностями внутренней картины болезни позволили сделать вывод об относительной независимости вероятности гипернозогностической реакции от выраженности соматической патологии. Риск формирования гипернозогностической реакции, как показал статистический анализ (с использованием критерия  $\chi^2$ ), не был достоверно связан ни с количеством поздних диабетических осложнений, ни с наличием у пациента статуса инвалида II или III группы либо отсутствием статуса инвалида, на что указывают данные, представленные в табл. 2.

Полученные результаты позволили предположить, что решающее значение при формировании отношения к болезни у больных СД 1-го типа имели эмоционально-личностные особенности, повышающие психическую уязвимость и подверженность негативным переживаниям, а также недостаточность навыков совладания со стрессом, в данном случае — стрессом болезни.

Оценку эмоциональной неустойчивости, тревожности, депрессивности осуществляли с помощью опросника УН. Средний показатель уровня невротизации (по данным шкалы УН) у мужчин составил  $16,1 \pm 33,8$  (от -70 до +68; пониженный уровень), у женщин —  $46,2 \pm 45,8$  (от -92 до +125; низкий уровень). Таким образом, в целом для об-

Таблица 2

## Распределение частоты (в %) гипернозогностических реакций у больных СД 1-го типа с разной степенью тяжести заболевания

Вариант ВКБ	Инвалидность			Осложнения		
	нет (n = 26)	III группа (n = 32)	II группа (n = 68)	нет (n = 24)	1-2 (n = 47)	3 и более (n = 55)
Гипернозогнозия	30,8	43,6	32,4	29,2	40,4	32,7
Условная нормозогнозия	69,2	56,3	67,6	70,8	59,6	67,3

Таблица 3

Структура совладающего со стрессом поведения у пациентов с условно нормозогнозическим и гипернозогнозическим отношением к болезни

Копинг-стратегия	Пациенты с условной нормозогнозией			Пациенты с гипернозогнозией			$p_m/p_{\%}$
	средние показатели ( $M \pm SD$ )	частота доминирования в структуре совладающего со стрессом поведения		средние показатели ( $M \pm SD$ )	частота доминирования в структуре совладающего со стрессом поведения		
		абс.	%		абс.	%	
Конфронтативный копинг	44,8 ± 15,1	1	1,2	48,2 ± 16,9	2	4,4	—
Дистанцирование	53,9 ± 14,3	8	9,9	48,2 ± 15,4	3	6,7	< 0,05
Самоконтроль	64,9 ± 13,2	8	9,9	58,9 ± 15,2	7	15,6	< 0,05
Поиск социальной поддержки	66,9 ± 19,1	25	30,9	62,5 ± 15,1	13	28,9	—
Принятие ответственности	56,8 ± 17,4	7	8,6	56,5 ± 20,1	8	17,8	—
Избегание	41,3 ± 14,4	0	0	50,4 ± 15,8	6	13,3	< 0,01
Планирование решения проблемы	72,6 ± 14,9	35	43,2	61,9 ± 14,3	8	17,8	< 0,001
Положительная переоценка	56,0 ± 17,2	8	9,9	46,5 ± 19,7	1	2,2	< 0,01
Диффузный тип отношения к болезни (более 2 равно выраженных копинг-стратегий)		1	1,2		3	6,7	—

Примечание.  $p_m$  — статистическая значимость различий между средними показателями выраженности копинг-стратегий у пациентов с условной нормозогнозией и гипернозогнозией (критерий Манна—Уитни);  $p_{\%}$  — статистическая значимость различий между частотами доминирования копинг-стратегий в структуре совладающего со стрессом поведения у пациентов с условной нормозогнозией и гипернозогнозией (критерий  $\chi^2$ ).

следованных больных был характерен довольно высокий уровень эмоциональной стабильности и стрессоустойчивости.

Вместе с тем средний уровень невротизации у больных с гипернозогнозическим вариантом реагирования на болезнь оказался значительно выше ( $p < 0,001$ ):  $7,7 \pm 41,2$  по сравнению с  $48,8 \pm 38,5$  (обратная зависимость: чем выше показатель, тем ниже уровень невротизации). То обстоятельство, что в целом пациенты с гипернозогнозиями отличались значительно более выраженной эмоциональной неустойчивостью и склонностью к негативным переживаниям, позволяет предположить, что формирование дезадаптивного отношения к болезни происходило у них на почве сниженной способности противостоять воздействию стрессорных факторов, эмоциональной реактивности и психической уязвимости, которые изначально затрудняли приспособление к болезни и сами усугублялись вследствие трудностей в адаптации к новым жизненным условиям — условиям хронической неизлечимой болезни.

Констатация недостаточной адаптивности больных СД 1-го типа с гипернозогнозическим отношением к болезни делает актуальным вопрос психопрофилактического и психокоррекционного воздействия по расширению их приспособительных возможностей, т. е. возможностей совладания со стрессом болезни. В сущности отношение к болезни, являющееся результатом переживания и осмысления жизненной ситуации, созданной болезнью, можно рассматривать как результат постоянно прилагаемых усилий по совладанию со стрессом

болезни, а гипернозогнозию — как результат неэффективного совладания со стрессом болезни.

Результаты анализа особенностей совладающего со стрессом поведения больных с условно нормо- и гипернозогнозическим отношением к болезни представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, предпочтительными копинг-стратегиями (стратегиями совладания со стрессом) пациентов и с нормо- и с гипернозогнозией являлись планирование решения проблемы (целенаправленные, проблемно-фокусированные усилия по изменению ситуации) и поиск социальной поддержки (усилия по поиску информационной, действенной и эмоциональной поддержки).

Вместе с тем результаты сравнения средних показателей и частоты доминирования различных копинг-стратегий в структуре совладающего со стрессом поведения пациентов с условной нормо- и гипернозогнозией свидетельствуют о неодинаковом предпочтении таких стратегий, как избегание, планирование, дистанцирование, самоконтроль и положительная переоценка. Эти различия указывают на ключевую роль стиля совладания со стрессом как модулятора стресса болезни и фактора, участвующего в формировании отношения к ней.

Обращает на себя внимание также то обстоятельство, что у пациентов с условной нормозогнозией показатели частоты использования большинства копинг-стратегий (за исключением конфронтации и избегания) даже при отсутствии статистически значимых различий были в целом выше, чем у пациентов с гипернозогнозией. Это может свидетельствовать о большей гибкости поведения пациентов, достигших приемлемой адаптации

к жизни с СД 1-го типа, об их ориентированности на поиск средств разрешения возникающих трудностей и одновременно о несколько более бедном репертуаре копинг-поведения у больных с гипернозогнозиями.

Недостаточное использование копинг-механизма планирования, рационального анализа ситуации с выработкой стратегии целенаправленного поведения у пациентов с нарушением адаптации к СД 1-го типа может свидетельствовать об эмоциональной насыщенности реакций на стрессовые события, препятствующей рациональному подходу к разрешению проблем. В то же время владение навыками планирования деятельности имеет для пациентов с СД 1-го типа жизненно важное значение, поскольку планирование является неотъемлемой частью процесса самостоятельного контроля заболевания. Недостаточность навыков планирования может лежать в основе неспособности пациента совмещать выполнение медицинских рекомендаций с профессиональной деятельностью, активным отдыхом, общением, творчеством и т. д., что может привести не только к нарушению социального функционирования, но и к переоценке пациентом объективных препятствий, создаваемых болезнью, к стремлению оправдать неудачи болезнью, формированию представления о невозможности жить полноценной жизнью при наличии СД.

Склонностью пациентов с гипернозогнозиями использовать в стрессовых ситуациях стратегию избегания, по-видимому, объясняется их тенденция к "уходу в болезнь". Накопление неразрешенных проблем, связанных с заболеванием, попытки снять эмоциональное напряжение способами, негативно отражающимися на здоровье, могут привести к ухудшению соматического состояния, которое укрепит пациента в мысли о непреодолимости трудностей, сопутствующих СД. Повышенная тревога, обуславливающая избегающее поведение у больных с гипернозогнозиями, может быть также связана с недостаточностью у них навыков саморегуляции, о чем свидетельствуют меньшие показатели у пациентов с гипернозогнозией по шкалам дистанцирования (стремления снизить значимость ситуации в субъективном восприятии), самоконтроля (усилий по регулированию чувств и действий), а также положительной переоценки (усилий по созданию положительного значения ситуации как стимула к росту собственной личности).

Таким образом, результаты исследования факторов формирования отношения к болезни у больных СД 1-го типа позволяют сделать следующие выводы:

1. Вероятность формирования гипернозогнозического отношения к болезни у пациентов с СД 1-го типа относительно независима от объективно оцениваемой тяжести заболевания.

2. Важными эмоционально-личностными детерминантами нарушения адаптации к СД с формированием гипернозогнозических установок являются эмоциональная нестабильность, тревожность, склонность к негативным переживаниям.

3. Трудности в адаптации пациентов к жизни с СД 1-го типа, ведущие к формированию гипернозогнозического варианта внутренней картины болезни, в значительной мере обусловлены общей недостаточностью у пациентов навыков совладания со стрессом, в первую очередь навыков рационального планирования решения проблемы и саморегуляции, что приводит к чувству тревоги в затруднительных ситуациях и склонности к избегающему поведению.

4. Личностные особенности, определяемые повышенным уровнем невротизации, а также недостаточно развитые навыки совладающего со стрессом поведения могут рассматриваться в качестве мишеней психопрофилактического и психокоррекционного воздействия в комплексе мероприятий по улучшению качества жизни больных СД 1-го типа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Вассерман Л. И., Вукс А. Я., Иовлев Б. В., Карпова Э. Б.* Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни: Метод. рекомендации. — Л., 1987; 2001.
2. *Вассерман Л. И., Вукс А. Я., Иовлев Б. В., Карпова Э. Б.* // Психологическая диагностика отношения к болезни при нервно-психической и соматической патологии. — Л., 1990. — С. 8—16.
3. *Вассерман Л. И., Трифонова Е. А.* // Вестн. клин. психол. — 2004. — Том 2, № 1. — С. 72—83.
4. *Дробижев М. Ю.* Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
5. *Иовлев Б. В., Карпова Э. Б.* Психология отношений. Концепция В. Н. Мясищева и медицинская психология. — СПб., 1999.
6. *Иовлев Б. В., Карпова Э. Б., Вукс А. Я.* Шкала для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации (УН): Пособие для врачей и психологов. — СПб., 1999.
7. *Лурия Р. А.* Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. — М., 1977.
8. *Новик А. А., Ионова Т. И.* Исследование качества жизни в медицине. — М., 2004.
9. *Резникова Т. Н.* Внутренняя картина болезни: структурно-функциональный анализ и клинико-психологические соотношения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1998.
10. *Brown S.* // Res. Nurs Hlth. — 1992. — Vol. 15, N 6. — P. 409—419.
11. *Cohen M., Tripp-Reimer T., Smith C. et al.* // Soc. Sci. Med. — 1994. — Vol. 38, N 1. — P. 59—66
12. *Folkman S., Lazarus R.* Manual for the Ways of Coping Questionnaire. Palo Alto, 1988.
13. *Glasgow R., Ruggiero L., Eakin E. et al.* // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 562—567.
14. *Lennon G., Taylor K., Debney L., Bailey C.* // Diabet. Med. — 1990. — Vol. 7, N 9. — P. 825—832.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.831-02:616.379-008.64]-053.2-07

О. И. Чапова<sup>1</sup>, Н. В. Болотова<sup>1</sup>, И. В. Кау<sup>2</sup>**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА**<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики детских болезней (зав. — проф. Н. В. Болотова) Саратовского государственного медицинского университета; <sup>2</sup>Клиника нервных болезней СГМУ

*Изучены особенности поражения ЦНС у 100 детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа по данным опроса, реоэнцефалографии (РЭГ) и психологического тестирования (когнитивные и эмоциональные процессы). При анализе жалоб диагностирован цереб्रोастенический синдром, проявляющийся головными болями (42%), головокружениями (33%), повышенной утомляемостью и слабостью (49%). При проведении РЭГ установлено, что 42% детей с СД имеют нарушения мозгового кровообращения. По данным психологического тестирования, 74 ребенка с СД имели нарушения когнитивных процессов, из них 54 — снижение уровня мышления, 59 — механической и 21 — смысловой памяти, 30 детей — снижение внимания. У 50 детей выявлены эмоциональные нарушения в виде высокого уровня тревоги, депрессии — у 32 и высокого уровня агрессивности — у 25 детей. Психоневрологический синдром при СД диагностирован у 33% детей; он проявлялся в основном поведенческими девиациями (гиперсексуальностью, аутизмом, воровством и лживостью). Уровень мозгового кровообращения, когнитивных и эмоциональных процессов у обследованных детей коррелировал с показателями Hb A<sub>1c</sub>. При декомпенсации углеводного обмена нарушения церебральной гемодинамики и когнитивно-эмоциональной сферы встречались чаще, чем при компенсированном и субкомпенсированном СД ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ).*

**Ключевые слова:** центральная нервная система, сахарный диабет 1-го типа, дети.

*The specific features of central nervous system lesions were studied in 100 children with type 1 diabetes mellitus (DM), by using the data of a survey, rheoencephalography (REG) and psychological tests (cognitive and emotional processes). The cerebroasthenic syndrome that manifested itself as headache (42%), dizziness (33%), overfatigability and weakness (49%) was diagnosed by the analysis of complaints. REG established that 42% of the children with DM have cerebral circulatory disorders. Psychological tests revealed cognitive disturbances in 74 children with DM, of them 54, 59, 21, and 30 children diminished thinking, mechanical and logical memory, and attention, respectively. Fifty children were found to have emotional disorders as anxiety in 30 children, depression in 32, and aggression in 25. The psychoneurological syndrome in the presence of DM was diagnosed in 33%; it appeared mainly as behavioral deviations (hypersexuality, autism, theft, and falseness). The level of cerebral circulation and cognitive and emotional processes in the examinees correlated with the values of HbA<sub>1c</sub>%. Impairments of cerebral hemodynamics, cognitive and emotional sphere were encountered in decompensated carbohydrate metabolism more frequently than in compensated and subcompensated DM ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ ).*

**Key words:** central nervous system, type 1 diabetes mellitus, children.

В настоящее время многочисленные исследования посвящены изучению диабетической периферической полинейропатии у детей. В гораздо меньшей степени изучены особенности поражения ЦНС (состояние эмоционально-познавательной деятельности и мозгового кровообращения) при данном заболевании.

Традиционно считается, что длительные, тяжелые и частые гипогликемии приводят к необратимым нарушениям интеллекта. Однако высокий уровень гликозилированного гемоглобина также неблагоприятно влияет на познавательные функции мозга: хроническая гипергликемия у детей сопровождается снижением памяти и способности к обучению [9]. В современной зарубежной диабетологии нарушения познавательных, эмоциональных процессов и церебральной гемодинамики у взрослых с сахарным диабетом (СД) относят к проявлениям диабетической энцефалопатии (ДЭП) [5]. Данные об исследованиях сосудистых церебральных расстройств у детей и подростков при СД в отечественной литературе практически не встречаются. В связи с этим задачей настоящего исследования явилось изучение особенностей познавательных процессов, эмоциональной сферы и состояния мозгового кровообращения у детей с СД 1-го типа в зависимости от степени компенсации углеводного обмена.

**Материалы и методы**

Обследовано 100 детей с СД 1-го типа в возрасте 7—15 лет и 100 их сверстников из различных школ Саратова.

Состояние компенсации углеводного обмена оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина (Hb A<sub>1c</sub>, %) в соответствии с критериями ISPAD Consensus Guidelines (2000) [2]. Уровень Hb A<sub>1c</sub> определяли методом ионнообменной катионной хроматографии на анализаторе "Bio Rad" фирмы "Diastat" (США).

Особенности изменений ЦНС у детей и подростков с СД и контрольной группы оценивали при изучении жалоб, по состоянию мозгового кровообращения (интенсивность пульсового кровенаполнения и эластичность церебральных сосудов), когнитивных функций (мышления, внимания и различных видов памяти) и эмоциональных процессов (степени тревожности, депрессии, агрессивности и фрустрации). Интенсивность пульсового кровообращения (ИПК) определяли по реоэнцефалографическому индексу, состоянию стенки мозговых сосудов — по скорости восходящей реоэнцефалографической волны. Запись реоэнцефалограмм проводили на реографе Р4-О2 и на 8-канальном чернопишущем энцефалографе "Биоскрипт". Сравнение полученных результатов реоэнцефалограмм проводили с нормативами, предложенными Ф. Г. Хайбуллиной в 1983 г.

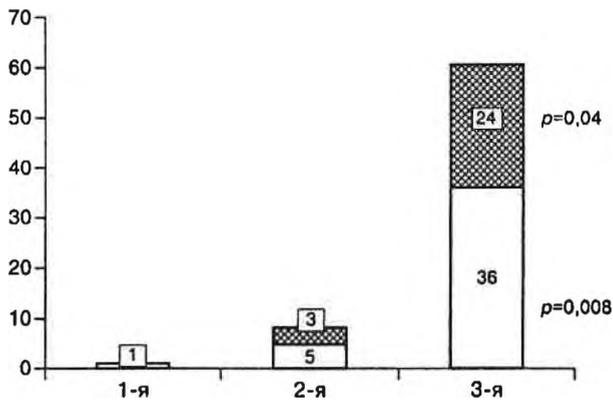


Рис. 1. Структура нарушений МКО у детей в зависимости от компенсации СД.

По оси абсцисс — группы детей с СД. Светлые участки — снижение ИПК, затрахованные — снижение эластичности сосудов.

Состояние познавательной и эмоциональной сферы оценивали по результатам психологического тестирования. Уровень логичности мышления изучали при помощи теста возрастающей трудности Равена, объем и концентрацию внимания — теста Тулуз—Пьерона, объем кратковременной памяти — методики "Запоминание 10 слов", объем опосредованного запоминания — с помощью пиктограммы, предложенной А. Р. Лурией [3, 5, 7, 8].

Эмоциональная сфера у обследованных детей и подростков была изучена по состоянию таких процессов, как тревожность, депрессия и агрессивность. При исследовании тревожности использовали опросник Спилбергера—Ханина. Уровень агрессии изучали с использованием методики "Агрессивность" (модификация теста Розенцвейга для детей и подростков), уровень депрессии — с использованием шкалы депрессии в адаптации Г. И. Балашовой [3, 5, 7].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы XLStatistics (R. Cant, 1998 г.). Для сравнения нормально распределенных показателей использовали *t*-критерий Стьюдента, трех групп — дисперсионный анализ (ANOVA). Взаимосвязь показателей мозгового кровообращения, когнитивной и эмоциональной сферы с уровнем  $HbA_{1c}$  определяли методом Спирмена (*r*). Достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Дети с СД были разделены на 3 группы по состоянию углеводного обмена согласно критериям ISPAD Consensus Guidelines (2000): 1-ю группу (17 больных) составили дети с компенсированным СД, со средним уровнем  $HbA_{1c}$   $7,4 \pm 0,2\%$ ; во 2-ю группу (21 человек) вошли дети с субкомпенсированным СД со средним значением  $HbA_{1c}$   $8,4 \pm 0,2\%$ ; 3-я группа (62 человека) была сформирована из детей с декомпенсированным СД (средний уровень  $HbA_{1c}$  в группе был равен  $11,1 \pm 2,0\%$ ). В контрольной группе средний уровень  $HbA_{1c}$  составил  $4,6 \pm 0,6\%$ .

В процессе обследования у детей были выявлены следующие жалобы, характерные для церебро-

астенического синдрома: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость и слабость. На головную боль жаловались 42 пациента с СД и 26 детей контрольной группы ( $p = 0,02$ ), на головокружение — 33 ребенка с СД и 12 детей контрольной группы ( $p = 0,0005$ ), на повышенную утомляемость и слабость — 49 детей с СД и 21 ребенок из группы контроля ( $p = 0,00001$ ).

При анализе реоэнцефалограмм установлено, что 42 (42%) ребенка с СД имели нарушение мозгового кровообращения (МКО). Снижение ИПК наблюдалось у всех 42 детей, снижение эластичности сосудистой стенки мозговых сосудов — у 27 (27%) детей. Расстройства МКО статистически значимо чаще встречались у детей с декомпенсированным СД. Так, снижение ИПК в 1-й группе диагностировано только у одного ребенка, во 2-й — у 5 (23,8%) и в 3-й группе — у 36 (58,1%) пациентов ( $p = 0,008$ ). Снижение эластичности церебральных сосудов наблюдалось только во 2-й и 3-й группах — у 3 (14,3%) и 24 (38,7%) детей ( $p = 0,04$ ) (рис. 1).

В результате психологического тестирования установлено, что 74% детей с СД имеют те или иные отклонения в познавательной и 50% — в эмоциональной сфере.

Нарушение логичности мышления, по данным теста Равена, было установлено у 54 (54%) детей с СД и 10% детей контрольной группы. При компенсированном СД эти изменения имелись лишь у 1 (6%) ребенка. При декомпенсированном течении СД нарушение мышления встречалось чаще, чем при субкомпенсированном: у 44 (71%) и 9 (43%) детей соответственно ( $p = 0,02$ ) (рис. 2).

Объем и концентрация внимания, по данным теста Тулуз—Пьерона, были ниже возрастной нормы у 30% детей с диабетом и у 10% детей группы контроля ( $p < 0,001$ ). У детей 1-й группы, с компенсированным СД, снижения уровня внимания не выявлено. Во 2-й группе нарушения внимания имели 6 (29%) детей, и в 3-й — 24 (39%) ребенка ( $p = 0,02$ ) (см. рис. 2).

Объем механической памяти был ниже средней возрастной нормы у 59 (59%) детей с СД и у 15 (15%) детей группы контроля ( $p < 0,001$ ). В 1-й группе снижение объема механической памяти диагностировано лишь у 1 (6%) ребенка, во 2-й

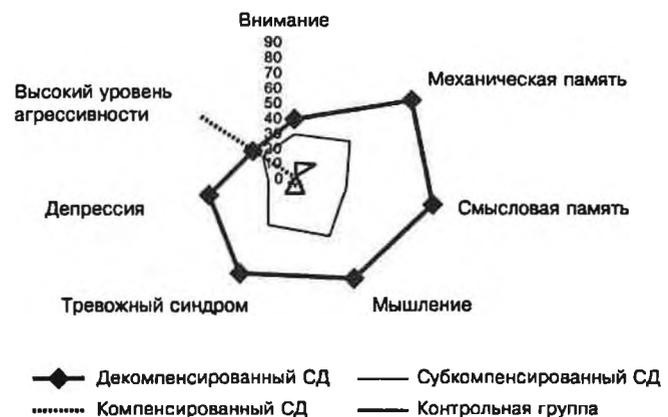


Рис. 2. Частота когнитивно-эмоциональных нарушений (в %) у детей в зависимости от компенсации СД.

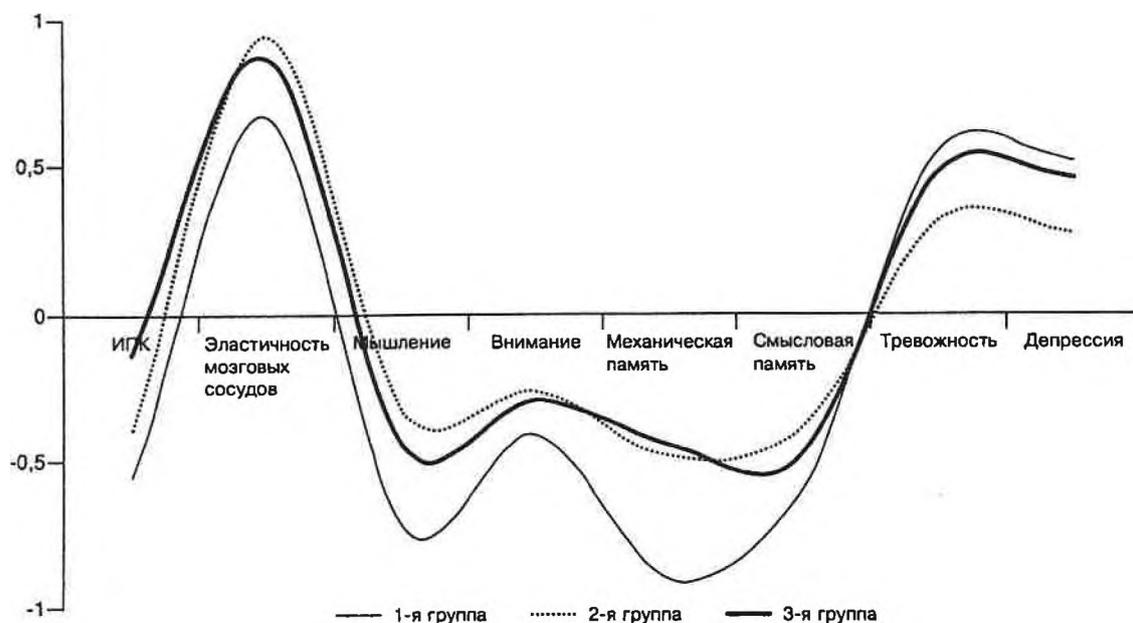


Рис. 3. Корреляционная зависимость ( $r$ ) уровня МКО и когнитивно-эмоциональных процессов от уровня  $HbA_{1c}$ .

— у 8 (38%) и в 3-й группе — у 50 (81%) детей ( $p = 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) (см. рис. 2).

Нарушение смысловой памяти выявлено нами у 21 (21%) ребенка с СД: во 2-й группе — у 5 (28%) и в 3-й — у 16 (76%) детей. В 1-й группе и группе контроля нарушений смысловой памяти не отмечено (см. рис. 2).

Таким образом, показатели познавательных процессов — мышления, внимания и памяти — у детей и подростков, находящихся в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена, значительно ниже, чем у детей с компенсированным СД. Это является причиной затруднений в обучении их самоконтролю, что способствует усугублению декомпенсации СД.

При оценке эмоциональной сферы установлено, что соответствующие нарушения имели 50 (50%) детей с диабетом и 10 (10%) детей контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Из эмоциональных расстройств у обследованных детей с СД выявлены высокий уровень тревожности (50%), депрессия (32%) и агрессивность (25%) (см. рис. 2). У детей контрольной группы эмоциональные расстройства встречались только в виде тревожного синдрома в 10% случаев. Депрессивные расстройства у обследованных пациентов проявлялись чрезмерной обеспокоенностью своим будущим с ожиданием неудачи и склонностью все усложнять, чрезмерной зависимостью от окружающих, идеей "никому не нужности", пессимистическим настроением в отношении своего будущего, отчаянием, подавленностью и тоской. Наиболее выраженное состояние тревожности и депрессии было отмечено у детей с хронической декомпенсацией СД.

Агрессивность у обследованных детей с СД проявлялась обидчивостью, недовольством и раздражительностью. Согласно современным данным, агрессивные реакции наблюдаются при обстоя-

тельствах, вызывающих фрустрацию (запреты, наказания), и носят конструктивный (защитный) характер [1]. При СД фактором фрустрации могут служить запреты есть сладкое и наказания за нарушения режима дня, введения инъекций инсулина и питания. Высокий уровень агрессивности имели 25% детей с СД. С увеличением длительности заболевания частота агрессивных реакций уменьшалась, что говорило о психологической адаптации к заболеванию у данных детей. Так, во 2-й группе высокий уровень агрессии диагностирован у 6 (28,6%) детей, в 3-й — у 14 (22,6%), а также у 11 (64,7%) пациентов 1-й группы с впервые выявленным СД ( $p = 0,04$ ;  $p = 0,00001$ ) (см. рис. 2).

При проведении корреляционного анализа установлено наличие у детей с СД зависимости показателей МКО (ИПК и эластичности мозговых сосудов), познавательных и эмоциональных процессов от уровня  $HbA_{1c}$  (рис. 3).

У детей с СД выявлен психоневрологический синдром, проявляющийся наличием тиков и поведенческих девиаций. Поведенческие девиации отмечались у 33 (33%) детей с СД, из них гиперсексуальность у 2, аутизм 3, воровство 7 и лживость у 25 пациентов. Аутизм и лживость преобладали при декомпенсированном СД длительностью более 5 лет, а гиперсексуальность и воровство — при субкомпенсации и длительности заболевания до 5 лет. Тики отмечались только у 4 детей с декомпенсированным СД.

## Выводы

1. Особенности поражения ЦНС при сахарном диабете 1-го типа детей явились наличием проявлений церебрастенического синдрома, расстройства МКО и когнитивно-эмоциональные нарушения.

2. Расстройства МКО при СД проявлялись снижением ИПК у 42% и снижением эластичности сосудистой стенки у 27% детей.

3. Отклонения в когнитивной сфере имели более 74% и в эмоциональной — 50% детей с СД.

4. Снижение объема механической памяти диагностировано у 59% пациентов с СД, логичности мышления — у 54%, снижение уровня внимания — у 30% и смысловой памяти — у 21% детей.

5. Эмоциональные расстройства были представлены в виде тревожной симптоматики у 50% детей, депрессивного синдрома — у 32%, высокого уровня агрессивности — у 25% детей с СД.

6. Психоневрологический синдром при СД проявляется в основном наличием различных поведенческих девиаций (33%).

7. Частота и тяжесть энцефалопатии (снижение уровня познавательных функций, увеличение уровня эмоциональных процессов, показатель ИПК и эластичности церебральных сосудов) зависели от длительности и степени декомпенсации СД. У детей с декомпенсированным СД проявля-

ния ДЭП встречались достоверно чаще и были тяжелее, чем у детей с компенсированным и субкомпенсированным СД.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антропов Ю. Ф. // Рус. психiatr. журн. — 2004. — № 2. — С. 42—45.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002.
3. Елисеев О. П. Практикум по психологии личности. — СПб., 2001.
4. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психiatr. — 2004. — № 3. — С. 80—84.
5. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. — М., 2002.
6. Скоромец А. А., Баранцевич Е. Р., Петрова Н. Н., Мельникова Е. В. // Журн. неврол. и психiatr. — 2002. — № 3. — С. 30—32.
7. Столяренко Л. Д. Основы психологии. — М., 1999.
8. Яськова Л. А. Оптимизация обучения и развития детей с ММД. Диагностика и компенсация минимальных мозговых дисфункций: Метод. руководство. — М., 1997.
9. Dunger D. B. // Asta Paediatr. — 1998. — Suppl. 425. — P. 25—29.

Поступила 04.07.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.357:577.175.344].015.21.03:616.154:577.175.531-008.61

Е. И. Марова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, С. Д. Арапова

### ВЛИЯНИЕ ДЕСМОПРЕССИНА НА ПРОДУКЦИЮ КОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

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

С целью изучения влияния десмопрессина (ДМ), агониста вазопрессина (ВП), непосредственно на кору надпочечников нами был исследован секреторный ответ гипофиза и всех трех зон коры надпочечников у больных с различными формами гиперкортицизма в активной стадии: АКТГ-зависимая болезнь Иценко—Кушинга, эктопический АКТГ-зависимый синдром и кортикостерома. Ответ на введение десмопрессина оценивали по уровню АКТГ, кортизола (Корт), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и альдостерона (Альд) через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения. Наблюдали несколько вариантов ответа кортикостероидов на введение ДМ: 1. Повышение уровня АКТГ и вслед за этим повышение концентрации либо всех исследуемых стероидов, либо одного из стероидов, либо двух стероидов в разных сочетаниях. 2. Повышение концентрации стероидов в разных сочетаниях независимо от реакции АКТГ на введение ДМ.

Таким образом, обнаружены больные гиперкортицизмом, кора надпочечников которых отвечает на введение ДМ повышением синтеза и секреции глюкокортикоидов (Корт), минералокортикоидов (Альд) и надпочечниковых андрогенов (ДГЭАС). Наши данные позволяют предполагать в коре надпочечников больных наличие "эктопических" рецепторов к ВП.

Ключевые слова: десмопрессин, кортикостероиды, гиперкортицизм.

To investigate the direct effect of desmopressin (DP), a vasopressin agonist, on the adrenal cortex, the authors studied a response of the pituitary and all three adrenal cortical areas in patients with different forms of hypercorticism (active stage): ACTH-dependent Itsenko-Cushing syndrome, ectopic ACTH-dependent syndrome, corticosteroma. The levels of ACTH, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and aldosterone were used to assess a response to DP 15, 30, 60, 90, and 120 minutes after administration. There were several types of a response of corticosteroids to DP: 1) an increase in the level of ACTH and, subsequently, in the concentration of either all test steroids, one of the steroids, or two steroids in different combinations; 2) an elevation of the concentration of steroids in different combinations irrespective the response of ACTH to DP.

Thus, there are patients with hypercorticism whose adrenals respond to DP by the higher synthesis and secretion of glucocorticoids (cortisol), mineralocorticoids (aldosterone), and adrenal androgens (dehydroepiandrosterone sulfate). The findings suggest that there are "ectopic" receptors to vasopressin in the adrenal cortex of patients.

Key words: desmopressin, corticosteroids, hypercorticism.

Известно, что клинические симптомы синдрома Кушинга определяются повышенной секрецией гормонов коры надпочечников и прежде всего — кортизола. Наиболее часто встречается АКТГ-зависимая форма — повышение продукции АКТГ обусловлено опухолью гипофиза (болезнь Иценко—Кушенинга, БИК) или внегипофизарной опухолью (эктопический синдром, ЭКГ). Реже обнару-

живается независимая от АКТГ форма — опухоль или микроузловая гиперплазия коры надпочечников (синдром Кушинга) [1]. Распространенность синдрома Кушинга с односторонней аденомой — 2 случая на 1 млн в год. БИК встречается в 3 раза чаще, чем первичное поражение надпочечников: 5—6 случаев на 1 млн в год, а вместе с ЭКГ — около 9—10 случаев на 1 млн в год. Имеются существен-

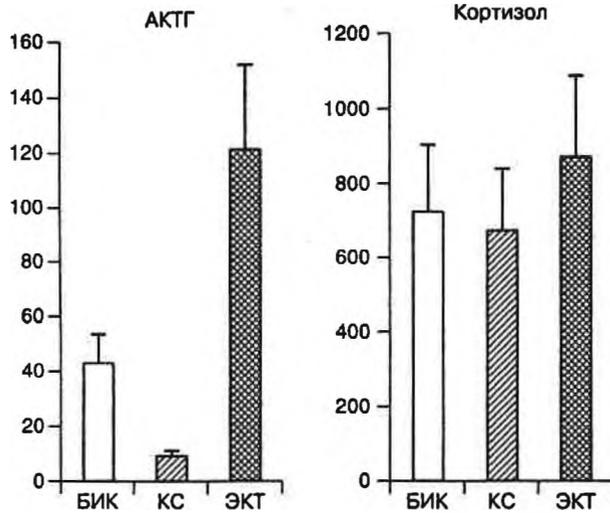


Рис. 1. Среднесуточное содержание АКТГ и Корт у больных гиперкортицизмом (медиана ± ξ).

По оси ординат: содержание АКТГ (в пг/мл).

ные половые различия: у женщин аденомы надпочечников встречаются в 4 раза чаще, чем у мужчин [12].

Вазопрессин (ВП) наряду с кортиколиберином является важным регулятором секреции АКТГ гипофизом: присоединение кортиколиберина (КРГ) и ВП к соответствующим рецепторам на кортикотрофах (R1 для КРГ и V3 для ВП) стимулирует синтез проопиомеланокортина (ПОМК), предшественника АКТГ [2]. Кроме того, обнаружено и прямое действие ВП непосредственно на кору надпочечников при опухолевом процессе в ней благодаря активации так называемых эктопических рецепторов [8].

Однако до сих пор неизвестно, активируются ли такие рецепторы в гиперплазированных надпочечниках у больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга.

Настоящая работа посвящена изучению влияния десмопрессина (ДМ), агониста ВП, непосредственно на кору надпочечников человека и, в частности, на каждую из трех ее функциональных зон. С этой целью мы исследовали ответ гипофиза (по уровню АКТГ) на клубочковую, сетчатую и пучковую зоны коры надпочечников (соответственно по уровню альдостерона (Альд), кортизола (Корт) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) на введение ДМ у больных с различными формами гиперкортицизма.

**Материалы и методы**

Были обследованы 3 группы больных гиперкортицизмом в активной фазе заболевания: 20 человек с БИК (13 женщин и 7 мужчин), 7 человек с АКТГ-эктопированным синдромом (4 женщины и 3 мужчин), 8 человек с кортикостеромой (5 женщин и 3 мужчин). У всех больных анализировали суточный ритм выброса АКТГ и кортизола (взятие крови в 8 и 23 ч) и высчитывали среднесуточное содержание в крови этих гормонов. Пробу с ДМ проводили утром натощак. Отбор крови производили до и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после внутривенного вве-

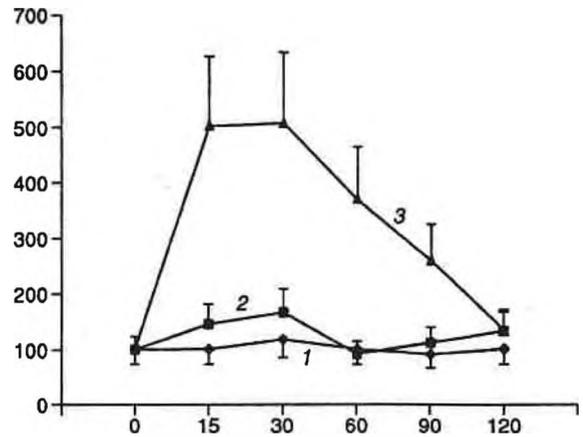


Рис. 2. Динамика содержания АКТГ в плазме больных гиперкортицизмом в ответ на введение ДМ (медиана ± ξ).

По оси ординат — АКТГ (в пг/мл); по оси абсцисс — время после введения десмопрессина (в мин). 1 — КС; 2 — ЭКТ; 3 — БИК.

дения ДМ. В образцах проводили определение АКТГ, Корт, ДГЭАС и Альд.

Содержание АКТГ в пробах крови определяли коммерческим набором фирмы "CIS-bio International" (Франция), содержание Корт — с помощью автоматического анализатора "Vitros ECI" (Великобритания), содержание Альд и ДГЭАС — с помощью радиоиммунологических наборов, стандартизированных ВОЗ [6].

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica ("Statsoft. Inc", 1999).

**Результаты и их обсуждение**

Как и следовало ожидать, среднесуточное содержание Корт у всех обследованных больных независимо от формы патологии было практически одинаково (различия не достоверны), суточный ритм его выброса в кровь отсутствовал. В то же время среднесуточное содержание АКТГ значительно ( $p < 0,001$ ) отличалось (медиана ± ξ): 42,9 ± 33,9 пг/мл у больных БИК, 9,2 ± 5,2 пг/мл у больных с КС, 121,0 ± 164,2 пг/мл — у больных с ЭКТ (рис. 1).

Возрастание содержания АКТГ в ответ на введение ДМ у всех больных БИК было практически одинаково и достигало у разных больных 5—10-кратного увеличения исходного уровня с максимальным выбросом на 15—30-й минуте и постепен-

Количество пациентов, имеющих различные варианты ответа коры надпочечников на введение ДМ

Вариант ответа	Количество больных		
	БИК	с КС	с ЭКТ
ДМ → АКТГ → ↑ Корт + ДГЭАС + Альд	6	-	-
ДМ → АКТГ → ↑ Корт	5	-	-
ДМ → АКТГ → ↑ Корт + ДГЭАС и/или Альд	4	-	-
ДМ → ↑ Альд или ДГЭАС	2*	3	4*
Нет реакции	3*	5	3*

Примечание. ↑ — повышение уровня гормона; \* — для пациентов с БИК и ЭКТ реакция АКТГ зарегистрирована.

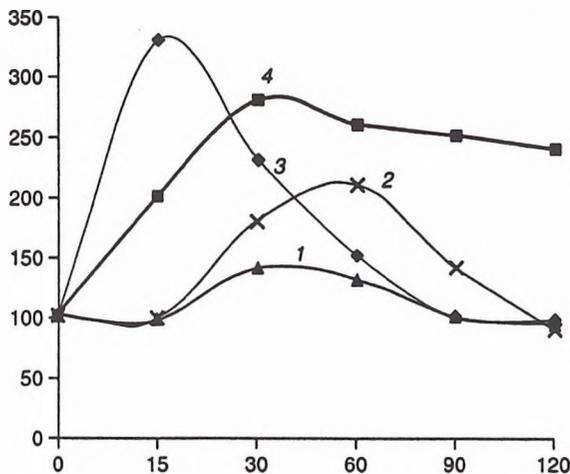


Рис. 3. Вариант 1 ответа коры надпочечников на введение ДМ (БИК — больная У.).

Здесь и на рис. 4—8 по оси ординат — ответ (в %); по оси абсцисс — время после введения ДМ (в мин). 1 — ДГЭАС; 2 — Альд; 3 — АКТГ; 4 — Корт.

ным снижением к 90—120-й минуте. Вместе с тем не наблюдалось значительного повышения уровня АКТГ в ответ на введение ДМ у больных с КС и ЭКТ (рис. 2). При ЭКТ максимальное повышение уровня АКТГ достигает 1,5 раза, тогда как у больных с КС кортикотрофы не реагируют на введение ДМ.

Повышение концентрации стероидов более 30% от исходного уровня считалось значимым [10, 14]. У обследованных больных было обнаружено несколько вариантов ответа кортикостероидов на введение ДМ (см. таблицу).

Как видно из таблицы, у большинства больных БИК повышение уровня АКТГ в ответ на введение ДМ стимулирует ответ коры надпочечников тем или иным образом (15 человек из 20), тогда как отличительной особенностью реакции коры надпочечников у больных с КС и ЭКТ является ответ непосредственно на введение ДМ (6 человек из 14) без выброса АКТГ.

Вариант 1 (рис. 3). Введение ДМ больным БИК стимулирует значительный выброс АКТГ на 15-й минуте после введения. Повышение уровня АКТГ в этом временном интервале достигает 500—900%.

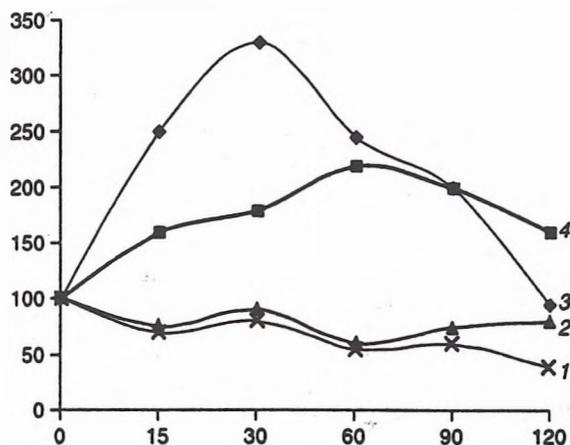


Рис. 4. Вариант 2 ответа коры надпочечников на введение ДМ (БИК — больная К.).

1 — Альд; 2 — ДГЭАС; 3 — АКТГ; 4 — Корт.

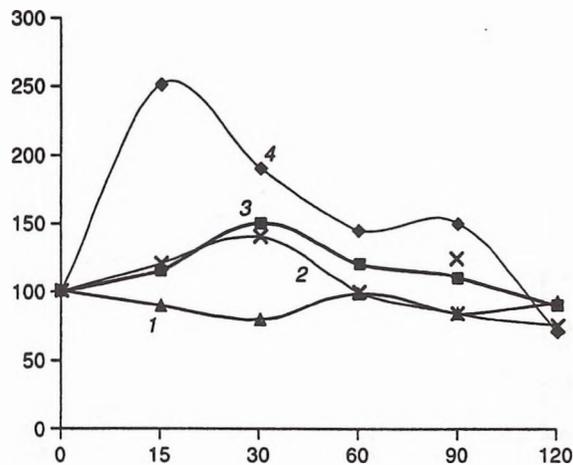


Рис. 5. Вариант 3 ответа коры надпочечников на введение ДМ (БИК — больная П.).

1 — ДГЭАС; 2 — Альд; 3 — Корт; 4 — АКТГ.

Следует отметить, что в данной подгруппе больных ответ АКТГ на ДМ был наиболее выражен. В ответ на повышение содержания АКТГ возрастает концентрация Корт, ДГЭАС и Альд в крови больных БИК: соответственно на 87—180, 115—130 и 80—120%. Максимальный выброс кортикостероидов в кровь наблюдается через 15—30 мин после повышения уровня АКТГ.

Вариант 2 (рис. 4). Введение ДМ больным БИК стимулирует значительный выброс АКТГ (300—560% от исходного уровня) на 15-й минуте после введения. В ответ на повышение содержания АКТГ возрастает концентрация только Корт в крови больных БИК (на 65—120%). Содержание Альд и ДГЭАС при этом не изменяется.

Вариант 3. Введение ДМ больным БИК стимулирует значительный выброс АКТГ (100—560% от исходного уровня) на 15-й минуте после введения. В ответ на повышение содержания АКТГ возрастает одновременно либо концентрация Корт и Альд (на 78%; рис. 5), либо концентрация Корт и ДГЭАС (на 85—90%) (рис. 6). Концентрация соответственно ДГЭАС и Альд практически не изменяется.

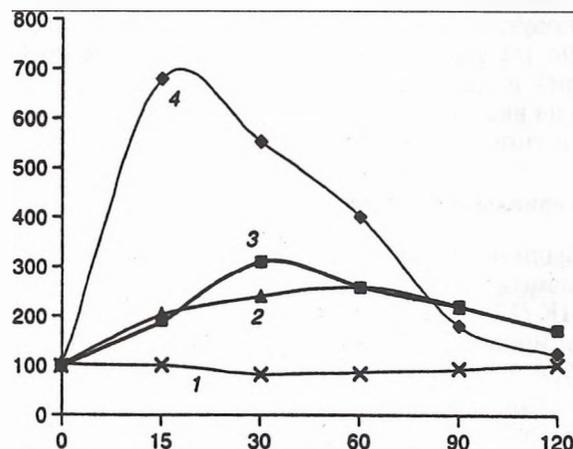


Рис. 6. Вариант 3 ответа коры надпочечников на введение ДМ (БИК — больная З.).

1 — Альд; 2 — ДГЭАС; 3 — Корт; 4 — АКТГ.

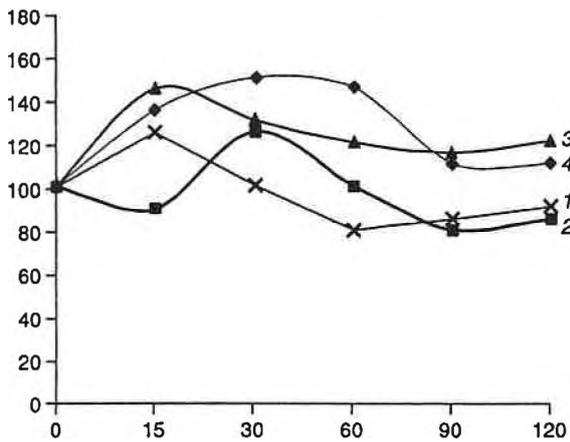


Рис. 7. Вариант 4 ответа коры надпочечников на введение ДМ (ЭКТ — больная Ф.).

1 — Альд; 2 — Корт; 3 — ДГЭАС; 4 — АКТГ.

Вариант 4. Этот вариант ответа коры надпочечников был обнаружен у больных со всеми исследуемыми вариантами гиперкортицизма. Введение ДМ приводит к повышению секреции Альд и ДГЭАС в разных комбинациях. Следует отметить, что у всех больных, кроме больных БИК, не наблюдалось повышения концентрации Корт: у последних это повышение являлось ответом на стимуляцию выброса АКТГ (рис. 7, 8).

У больных с этим вариантом ответа наблюдается и повышение уровня АКТГ одновременно с усилением выброса либо Альд, либо ДГЭАС, либо Альд и ДГЭАС одновременно уже на 15-й минуте. Степень повышения практически одинакова для всех гормонов — до 160% начиная с 15-й минуты; вместе с тем содержание Корт у этих больных не изменялось.

Вариант 5. Кортикотрофы гипофиза и кора надпочечников у большинства больных с КС (у 5 из 7 человек) и почти половины больных с ЭКТ (3 из 7 человек) не отвечают на введение ДМ.

## Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование выявило значительные индивидуальные особенности в характере секреторного ответа кортикостероидов на введение ДМ во всех исследуемых группах больных.

Способность ВП и его аналогов стимулировать выброс АКТГ в кровь позволила использовать пробу с введением ДМ в качестве теста при дифференциальной диагностике больных с БИК и с ЭКТ. Большинство авторов свидетельствуют, что после введения ДМ повышение АКТГ регистрируется на 15–30-й минуте, а повышение Корт — на 30–45-й минуте [9]. Различия между больными БИК и ЭКТ наблюдаются в степени такого повышения: для БИК характерно значительное повышение уровня АКТГ (на 60–100%), тогда как для ЭКТ это повышение не превышает 30% [13]. Наши данные полностью подтвердили результаты других авторов. Повышение уровня АКТГ у больных БИК достигало 5–10-кратного уровня, у больных с ЭКТ — 1,5-кратного, а у больных с КС не зарегистрировано повышения уровня АКТГ.

К настоящему времени известно, что стероидогенез в коре надпочечников зависит от влияния не только АКТГ, но и многих циркулирующих в крови и образующихся в тканях биологически активных веществ: нейропептидов, нейротрансмиттеров, цитокинов и т. д. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что в числе этих веществ находится и ВП, который стимулирует синтез Альд в надпочечниковых клетках крыс [5] и Альд и Корт в надпочечниковых клетках быков [3] посредством активации V1-рецепторов, причем рецепторы наиболее компактно представлены в сетчатой и в меньшей степени в клубочковой и пучковой зонах [5]. К прямому воздействию ВП при перфузии изолированных надпочечников собак были более чувствительны клетки пучковой зоны, чем клубочковой [14]. Необходимо также указать и на способность ВП усиливать внутринадпочечниковый кровоток и тем самым активировать секрецию Корт [11].

В течение длительного времени не были раскрыты механизмы, обеспечивающие повышенную продукцию Корт при СК в условиях практической невозможности подавления продукции АКТГ аденогипофизом. И только в последние годы в ткани опухоли или гиперплазированной коре надпочечников были обнаружены необычные мембранные рецепторы, получившие название "эктопические гормональные рецепторы". Они связываются с целым рядом гормонально-активных соединений, которые и активируют повышение синтеза и секреции Корт и, возможно, усиливают пролиферацию. При этом избыточно продуцируемый Корт не оказывает ингибирующего влияния на их продукцию. Знание конкретного механизма реализации биологического эффекта через эктопические рецепторы открывает принципиально новые возможности консервативного лечения СК и БИК. Например, при участии GIP в активации стероидогенеза можно использовать блокаторы его образования, а в случае участия ЛГ — пролонгированные производные люлиберина, блокирующие выработку гонадотропинов.

Возможно, появление в опухолях активно функционирующих эктопических рецепторов является общебиологическим феноменом, т. е. гормонпродуцирующие опухоли функционируют не автономно.

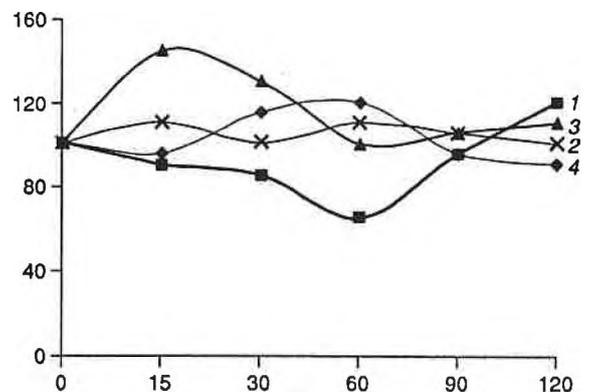


Рис. 8. Вариант 4 ответа коры надпочечников на введение ДМ (СК — больная Г.).

1 — Корт; 2 — Альд; 3 — ДГЭАС; 4 — АКТГ.

но, а находятся под влиянием различных биологически активных соединений, реализующих свое действие через соответствующие эктопические рецепторы.

У больных с различными формами синдрома Кушинга обнаружено повышение синтеза как Корт, так и Альд, и андрогенов на фоне введения ВП без повышения секреции АКТГ [7], если предполагать наличие в коре надпочечников человека эктопированных VI-рецепторов. Однако число исследований, посвященных синтезу и секреции различных кортикостероидов, чрезвычайно мало.

Абсолютное большинство обследованных нами больных БИК отвечали на введение ДМ повышением секреции АКТГ и вслед за ним повышением концентрации Корт в крови (15 человек из 20), что свидетельствует о том, что чувствительность коры надпочечников к влиянию АКТГ у таких больных сохранена, так же, как и нормальные взаимоотношения гипофиза и коры надпочечников. У 6 больных БИК АКТГ сохраняет свое влияние на все три зоны, у 4 — на две зоны (либо клубочковую/пучковую, либо пучковую/сетчатую), у 5 — только на пучковую зону. У 2 больных БИК ДМ, одновременно с активацией выброса АКТГ из гипофиза, действовал непосредственно на кору надпочечников, стимулируя в одном случае только выброс ДГЭАС, в другом — ДГЭАС и Альд.

У больных с ЭКТ не обнаружено повышения секреции ДГЭАС и Альд после увеличения концентрации АКТГ в крови в отличие от Корт. Однако кора надпочечников отвечала непосредственно на введение ДМ стимуляцией выброса Альд (1 больной), ДГЭАС (1 больной) или одновременно Альд и ДГЭАС (2 больных).

Среди больных с СК обнаружено 3 больных с выраженным ответом коры надпочечников на введение ДМ, у одного из них регистрировалось увеличение выброса Альд, у других — Альд и ДГЭАС. Все больные с СК не отвечали на введение ДМ ни повышением выброса АКТГ, ни повышением выброса Корт.

Полученные нами результаты предполагают наличие экспрессии генов рецепторов к ДМ (эктопированных рецепторов, возможно, VI и/или V2 [15]) в двух зонах коры надпочечников, независимо от этиологии заболевания: у 5 больных — в клубочковой зоне (стимуляция секреции Альд), у 7 больных — в сетчатой зоне (стимуляция выброса ДГЭАС). В пучковой зоне, по-видимому, не происходит экспрессии таких рецепторов, поскольку ни в одном случае не наблюдалось повышения концентрации

Корт в крови под влиянием непосредственно ДМ. Увеличение секреции Корт регистрировалось только после повышения концентрации АКТГ в крови и, следовательно, при стимуляции синтеза кортизола АКТГ.

Таким образом, проба с введением ДМ выявила значительную гетерогенность и вариабельность всех видов гиперкортицизма. Механизмы, приводящие к состоянию гиперкортицизма, даже среди одной нозологической формы могут быть различны [4, 10].

## Выводы

1. Тест с ДМ может служить достаточно надежным показателем при дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма: БК, ЭКТ и КС.

2. Получены доказательства прямого активирующего действия ДМ на стероидогенез в коре надпочечников у больных с опухолью надпочечника (КС), которое, по-видимому, реализуется через эктопические рецепторы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
2. Bertagna X. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 23. — P. 467—485.
3. Bird I. M., Nicol M., Williams B. C. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 5. — P. 109—116.
4. Cavagnini F., Pecori G. F. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 2001. — Vol. 62, N 2. — P. 168—172.
5. Gallo-Payet N., Guillon G. // *Horm. Metab. Res.* — 1998. — Vol. 30. — P. 360—367.
6. Goncharov N., Kolesnilova G., Vorontsov V. et al. // *Proc. 6-th Symposium on the Analysis of Steroids.* — Szeged, 1996. — P. 407—425.
7. LaCroix A., Tremblay J., Touyz R. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2414—2422.
8. LaCroix A., N'Diaye N., Tremblay J. et al. // *Endocr. Rev.* — 2001. — Vol. 22, N 1. — P. 75—110.
9. Losa M., Mortini P., Dylgjeri S. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 2001. — Vol. 55, N 1. — P. 60—68.
10. Mune N., Murase H., Yamakita N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5706—5713.
11. Nussdorfer G. G. // *Pharmacol. Rev.* — 1996. — Vol. 48. — P. 495—530.
12. Ross N. S. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 23. — P. 539—546.
13. Sakai Y., Horiba N., Tozawa F. et al. // *Endocr. J.* — 1997. — Vol. 44, N 5. — P. 687—695.
14. Schneider E. G. // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255, N 5. — P. 806—811.
15. Tsacaris S., Tsigos C., Vasiliou V. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 1646—1653.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.31:546.15].03:618.3-06:616.441-006.5].036.8

А. В. Древаль, Т. П. Шестакова, О. А. Нечаева

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ДИФFUЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В РАЙОНЕ С ЛЕГКИМ ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ

Отделение терапевтической эндокринологии (руководитель — доктор мед. наук А. В. Древаль) МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

*Обследованы 34 беременные с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ), проживающие в регионе легкого йодного дефицита. Отсутствие йодной профилактики у беременных сопровождается большим, чем в норме, повышением уровня ТТГ к концу беременности, высокой частотой гипотироксинемии во второй половине беременности (87,5%). Эти неблагоприятные явления предотвращаются приемом 150–200 мкг йода в сутки, при этом наиболее эффективно раннее начало йодной профилактики. Беременность у женщин с ДНЗ более часто осложняется угрозой прерывания, особенно у женщин, не получавших йодную профилактику. Курение во время беременности приводит к увеличению объема щитовидной железы, которое не предотвращает йодная профилактика.*

**Ключевые слова:** диффузный нетоксический зоб, беременность, курение, йодная профилактика, гипотироксинемия.

*Thirty-four pregnant women with nontoxic diffuse goiter (NDG), living in a mild iodine-deficiency area, were examined. The absence of iodine prophylaxis causes a higher than normal increase in thyroid-stimulating hormone levels by the end of pregnancy and a high frequency (87.5%) of hypothyroxinemia in the second half of pregnancy. These unfavorable events are prevented by the administration of iodine in a daily dose of 150–200 µg; the early initiation of iodine prophylaxis is most effective. In women with NDG, pregnancy is most commonly complicated as threatening miscarriage, particularly in those who have not received iodine prophylaxis. Smoking during pregnancy enlarges the thyroid, which is not prevented by iodine prophylaxis.*

**Key words:** nontoxic diffuse goiter, pregnancy, smoking, iodine prophylaxis, hypothyroxinemia.

На территории Московской области выявлена легкая степень йодного дефицита [1, 2], в связи с чем в данном регионе рекомендовано проведение массовой йодной профилактики. Вместе с тем известно, что массовая йодная профилактика менее эффективна по сравнению с индивидуальной в определенных группах населения с повышенной потребностью в йоде, в частности у беременных [14]. В связи с этим в нашей работе исследовали эффективность групповой йодной профилактики у беременных с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ), проживающих в Московской области.

### Материалы и методы

В группу исследования включены 34 беременные с ДНЗ I–II степени. Средний возраст обследованных составил  $26,7 \pm 5,2$  года. В возрастную группу до 25 лет вошли 15 (44,1%), старше 25 лет — 19 (55,9%) женщин. Средний срок беременности на момент обращения в клинику составил  $18,9 \pm 7,8$  нед. У 20 (58,8%) беременных не было родов в анамнезе, у 14 (41,2%) были 1 роды. Во время беременности 20 (58,8%) беременных получали 200 мкг йода (калия йодид, "Берлин-Хеми"), 6 (17,6%) — 150 мкг йода в сутки в составе поливитаминов с минералами для беременных (матерна, "Wyeth August") и 8 (23,6%) женщин не получали препараты йода. Средние сроки начала приема профилактических доз йода составили  $17,2 \pm 7,8$  нед беременности.

Обследование включало в себя физикальный осмотр, сбор анамнеза, пальпацию и УЗИ щитовидной железы с определением объема и экоструктуры, определение уровня ТТГ, свободного  $T_4$  (св $T_4$ ), антител к тиреопероксидазе.

При определении размеров щитовидной железы методом пальпации использовали классификацию ВОЗ (2001).

УЗИ щитовидной железы проводили с помощью аппарата "Алока SSD 500" с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле J. Врупп (1981). Нормальным считали объем щитовидной железы не более  $18 \text{ см}^3$  [4].

Уровень гормонов крови исследовали иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulaite" на автоматическом анализаторе "Diagnostic Products Corporation" (США). Нормальные показатели ТТГ составили 0,4–4 мЕд/мл, св $T_4$  — 10,5–23,5 пмоль/л, антител к тиреопероксидазе — 0–35 мЕд/л.

Данные в тексте представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  — среднее арифметическое;  $SD$  — среднеквадратическое отклонение) или  $Me$  [25; 75] (где  $Me$  — медиана; 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Статистический анализ данных проводился при помощи пакета Statistica 5.0. Использовали критерии Манна–Уитни ( $T$ -критерий) для сравнения независимых выборок, критерий Уилкоксона для сравнения связанных выборок (показатель  $W$ ), критерий Дана (значение  $Q$ ) для множественных сравнений групп, критерий Фишера для сравнения относительных показателей. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

С 2001 по 2004 г. в нашу клинику было направлено 56 беременных с диагнозом ДНЗ. Диагноз зоба был подтвержден по данным УЗИ у 34 (61%) женщин, которые и составили основную группу. Из них у 8 (23,5%) зоб выявлен во время настоящей беременности, у 26 (76,5%) — за 4 [1; 6,5] года до

Результаты обследования женщин с ДНЗ на разных сроках беременности

Показатель	I триместр (n = 16)	II триместр (n = 27)	*	III триместр (n = 26)
Тиреоидный объем, см <sup>3</sup>	29,1 ± 7,5	27,0 ± 6,7		26,5 ± 5,5
ТТГ, мкЕд/мл	0,35 [0,19;0,75]	1,11 [0,61;1,40]*		1,03 [0,56;1,87]***
СвТ <sub>4</sub> , пмоль/л	16,3 [15,7;22,2]	13,7 [11;15,4]*		11,9 [10,5;13,6]****

Примечание. Звездочки — достоверность ( $p < 0,01$ ) различий: \* — между I и II триместрами; \*\* — между II и III триместрами; \*\*\* — между I и III триместрами.

нее. Среди 22 (39%) женщин, у которых зоб не был подтвержден, у 15 (68,2%) он был заподозрен во время настоящей беременности, а у остальных 7 (31,8%) установлен ранее, за 7 [3,5; 8] лет до беременности. При этом 5 из 7 женщин ранее получали лечение по поводу ДНЗ (препараты йода и/или левотироксина), но контроль эффективности лечения не проводили. Непосредственно перед наступлением беременности лечение никто из женщин не получал.

В направлении у всех 22 женщин с неподтвержденным в дальнейшем зобом было указано на небольшое увеличение щитовидной железы: у 7 (31,8%) — I степени по классификации ВОЗ и у 15 (68,2%) — II степени по классификации О. В. Николаева. По данным УЗИ объем щитовидной железы у этих 22 беременных составил  $13,6 \pm 3,3$  см<sup>3</sup> ( $12,5$  [11,6; 16,8] см<sup>3</sup>).

Полученные результаты подтверждают ранее установленный факт, что пальпация является ненадежным методом диагностики зоба, особенно при увеличении щитовидной железы не выше I степени. Использование классификации О. В. Николаева при увеличении щитовидной железы II степени приводит к гипердиагностике в 80% случаев, которая существенно снижается при использовании классификации ВОЗ и не превышает 22% [2].

Среди 34 беременных с подтвержденным диагнозом зоба при пальпации щитовидной железы у 30 (88%) зоб соответствовал I степени, у остальных 4 (12%) — II степени. По данным УЗИ объем щитовидной железы составлял 23—43 см<sup>3</sup>. У беременных моложе 25 лет объем щитовидной железы был статистически значимо меньше, чем у беременных старше этого возраста ( $25,6 \pm 4,9$  и  $28,9 \pm 7,1$  см<sup>3</sup> соответственно;  $p = 0,005$ ). При этом не выявлено зависимости объема щитовидной железы от наличия родов в анамнезе. Заметим, что у всех обследованных женщин в анамнезе было не более 1 родов, что, возможно, не приводит к значимому увеличению объема щитовидной железы, которое чаще отмечается только после 3 родов и более [13].

Не выявлено различий в объеме щитовидной железы у беременных с ДНЗ в зависимости от срока беременности (табл. 1). Однако через 3—6 мес после родов объем щитовидной железы уменьшился до  $23,9 \pm 3,5$  см<sup>3</sup>. Увеличение щитовидной железы во время беременности обусловлено, с одной стороны, стимулирующим влиянием ХГЧ [8, 9], с другой — усилением экскреции йода с мочой [8]. После родов в норме происходит уменьшение размеров щитовидной железы, которое отмечено и в других исследованиях [4, 8].

Объем щитовидной железы у женщин, получавших 150—200 мкг йода, не изменялся в течение беременности. У женщин, не получавших препараты йода, объем щитовидной железы незначительно вырос в течение беременности (табл. 2).

Известно, что никотин уменьшает захват йода тироцитами, поэтому курение является фактором риска развития ДНЗ в регионах с йодным дефицитом [5, 10]. В связи с этим был проанализирован тиреоидный объем у курящих и некурящих женщин.

У беременных, получавших йодную профилактику и куривших 2,3 ± 0,6 сигареты в день, но прекративших курение в I триместре, объем щитовидной железы не изменялся (см. табл. 2). У продолжавших во время беременности курить по 15 ± 5,8 сигареты в день отмечалось выраженное увеличение объема щитовидной железы.

Аналогичная тенденция выявлена среди беременных, не получавших йодную профилактику: у некурящих объем щитовидной железы, несмотря на отсутствие приема препаратов йода, не изменялся на протяжении беременности, а у куривших 5,7 ± 4 сигареты в день увеличивался (см. табл. 2). Таким образом, курение является фактором риска увеличения объема щитовидной железы во время беременности даже на фоне йодной профилактики.

По данным литературы [7], в I триместре сниженный уровень ТТГ выявляется у 20% беременных, что объясняется стимулирующим воздействием ХГЧ на щитовидную железу и соответственно увеличением продукции тироксина. В нашем исследовании у 50% беременных с ДНЗ, обследован-

Таблица 2

Динамика тиреоидного объема (в см<sup>3</sup>) во время беременности в зависимости от наличия йодной профилактики и курения

Беременные	До 20-й недели беременности	После 20-й недели беременности
Получавшие 200 мкг йода в день (n = 16)	25,7 ± 4,3	26,2 ± 6,0
Получавшие 150 мкг йода в день (n = 6)	25,8 ± 4,1	25,6 ± 8,6
Не получавшие йод (n = 8)	32,0 ± 7,8	34,1 ± 8,6
Получавшие йод, курившие во время беременности (n = 4)	25,6 ± 4,3	30,7 ± 7,9
Получавшие йод, прекратившие курение (n = 3)	25,9 ± 4,3	26,0 ± 4,4
Получавшие йод, не курившие (n = 15)	25,1 ± 3,9	24,6 ± 4,8
Не получавшие йод, курившие во время беременности (n = 3)	34,8 ± 9,4	37,9 ± 11,8
Не получавшие йод, не курившие (n = 5)	28,1 ± 4,8	26,0 ± 3,6

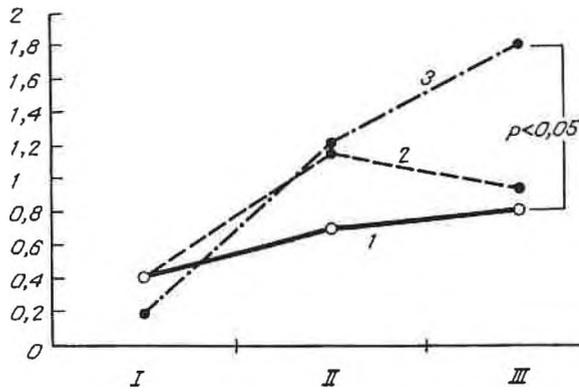


Рис. 1. Динамика уровня ТТГ у женщины с ДНЗ, получающих йод с разных сроков беременности.

По оси ординат — уровень ТТГ (в мкЕд/мл); по осям абсцисс здесь и на рис. 2 — триместры беременности. Здесь и на рис. 2: 1 — прием калия йодида с I триместра (n = 8); 2 — прием калия йодида со II триместра (n = 16); 3 — не получали препараты йода (n = 8).

ных в I триместре беременности, уровень ТТГ был ниже нормы. Возможно, это связано с тем, что в условиях йодного дефицита рецепторы ТТГ находятся в активизированном состоянии [6].

Во II триместре беременности уровень ТТГ повышался и оставался фактически неизменным до конца беременности (см. табл. 1).

Ни у одной беременной уровень ТТГ не превышал нормальных значений. Однако у 1 женщины со II триместра беременности и у 3 женщин с III триместра уровень ТТГ превышал 2,5 мкЕд/мл, что нехарактерно для этого показателя во время беременности. Среди них 2 женщины не получали препараты йода и 2 женщины начали йодную профилактику со II триместра беременности.

Среди беременных, получавших 150 или 200 мкг йода, различий в уровне ТТГ в течение беременности не выявлено.

Йодную профилактику в I триместре начали 8 (23,5%), во II — 16 (47,1%) беременных. Если прием 150—200 мкг йода начат беременными в I триместре, то не отмечается значительного повышения уровня ТТГ в течение II и III триместров. При начале йодной профилактики во II триместре наблюдалось большее повышение уровня ТТГ на протяжении I триместра.

В группе, не получавшей йод, уровень ТТГ продолжает увеличиваться на протяжении всей беременности и становится значимо выше в III триместре (рис. 1).

Показатели свТ<sub>4</sub> у беременных, обследованных на разных сроках беременности, зеркально отражали динамику уровня ТТГ (см. табл. 1): в I триместре уровень свТ<sub>4</sub> был статистически значимо выше, чем во II и III. Вместе с тем повышенный уровень свТ<sub>4</sub> (гестационный гипертиреоз) был выявлен только у 2 (13%) беременных. В I триместре ни у одной из беременных не выявлено гипотироксинемии. По-видимому, легкая степень йодного дефицита не приводит к снижению функции щитовидной железы в начале беременности, даже если не проводится йодная профилактика. Положительную роль играет и высокая стимуляция щитовидной железы со стороны ХГЧ в I триместре.

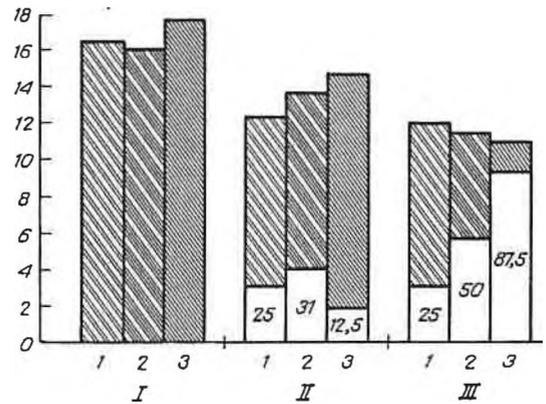


Рис. 2. Динамика уровня свТ<sub>4</sub> и частота гипотироксинемии у беременных в зависимости от продолжительности йодной профилактики.

По оси ординат — уровень свТ<sub>4</sub> (в пмоль/л). Заштрихованная часть столбиков — частота гипотироксинемии (в %).

Во II и III триместрах у каждой пятой женщины отмечалась гипотироксинемия, обусловленная растущей потребностью в йоде организма матери и плода, хотя и незначимо, больше среди беременных, начавших прием препаратов йода только со II триместра (рис. 2). Среди беременных, не получавших препараты йода, к концу беременности частота гипотироксинемии была значимо выше, чем среди получавших йодную профилактику в течение всей беременности, и встречалась в 87,5% случаев (см. рис. 2).

По данным многих авторов, развитие гипотироксинемии у беременной оказывает неблагоприятное воздействие на организм плода [11, 12]. Из 34 наблюдавшихся женщин у 22 (64,7%) отмечалась угроза прерывания беременности. При этом у 18 (52,9%) женщин она была выявлена в течение I триместра (6,8 ± 2,4 нед гестации). Наибольшая частота угрозы прерывания беременности отмечалась у беременных без йодной профилактики (75%), наименьшая — у женщин, начавших прием препаратов йода с I триместра (50%). По некоторым данным литературы, частота угрозы прерывания беременности у женщин без зоба, проживающих в районе с легкой степенью йодного дефицита, может достигать 25% [3]. Вместе с тем у всех наблюдаемых женщин беременность завершилась родами в срок (39,2 ± 1 нед гестации).

### Выводы

1. В регионе легкого йодного дефицита отсутствие йодной профилактики у беременных женщин сопровождается большим, чем в норме, повышением уровня ТТГ к концу беременности, высокой частотой гипотироксинемии во второй половине беременности (87,5%). Эти неблагоприятные явления предотвращаются приемом препаратов йода в дозе 150—200 мкг/сут; эффект тем выше, чем в более ранние сроки беременности эти препараты назначаются.

2. Курение во время беременности приводит к увеличению объема щитовидной железы, которое не предотвращает йодная профилактика.

3. Течение беременности у женщин с ДНЗ более часто осложняется угрозой прерывания особенно у женщин, не получавших йодную профилактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Йоддефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002. — С. 110—118.
2. Нечаева О. А. Распространенность зоба и состояние йодной обеспеченности взрослых и детей школьного возраста в Московской области: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
3. Никифоровский Н. К., Петрова С. В., Петрова В. Н., Трошина Е. А. // Клини. тиреоидол. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 13—17.
4. Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А. // Клини. тиреоидол. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 17—31.
5. Шилин Д. Е., Пыков М. И., Логачева Т. С., Байков А. Д. // Клини. тиреоидол. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 23—28.

6. Bray G. A. // J. Clin. Invest. — 1968. — Vol. 47. — P. 1640—1647.
7. Glinoe D., De Nayer P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276.
8. Glinoe D. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 404—433.
9. Kimura M., Amino N., Tamaki H. et al. // Obstet. and Gynecol. — 1990. — Vol. 75. — P. 775—778.
10. Knudsen N., Bulow I., Laurberg P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146, N 1. — P. 39—43.
11. Morreal de Escobar G., Jesus Obergon M., Escobar de Rey F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3975—3987.
12. Pop V. J. The Thyroid and Brain. — Stuttgart, 2002. — P. 83—84.
13. Rotondi M., Amato G., Biondi B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4534.
14. Utiger R. D. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 601—602.

Поступила 21.01.05

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-006.-079.4

Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, И. А. Абесадзе, П. В. Юшков, Е. К. Егорычева

**ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛЕКЦИЯ)**

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

**Узловой зоб: возможности диагностики на дооперационном этапе**

Узловые образования щитовидной железы являются примерно у 4—7% лиц, проживающих в регионах с нормальной йодной обеспеченностью. В регионах йодного дефицита распространенность узлового зоба значительно выше, особенно у женщин старше 40 лет, у которых она может превышать 30%.

Узловые формы зоба представляют собой весьма гетерогенную патологию щитовидной железы как с позиции морфологии, так и в плане клинического течения: речь может идти о солитарных или множественных коллоидных узлах либо об опухолевых образованиях на фоне различного функционального состояния щитовидной железы. Анализируя данные разных авторов, можно сделать заключение о том, что злокачественные опухоли встречаются примерно в 5% случаев всех узловых образований щитовидной железы.

При обнаружении в щитовидной железе пальпируемых узловых образований одной из основных целей обследования является исключение рака щитовидной железы. Дифференциальный диагноз доброкачественных и злокачественных образований требует проведения комплексного обследования, так как ни один из используемых на сегодняшний день методов не обладает 100% специфичностью и чувствительностью в отношении диагностики рака щитовидной железы.

Единственным методом морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием. ТАБ щитовидной железы позволяет поставить точный морфологический диагноз в 70—85% случаев. Морфологический материал, полученный при ТАБ, принято делить на 4 категории: доброкачественные изменения; злокачественные изменения; изменения, подозрительные на злокачественные; недостаточный для цитологического исследования материал.

Доброкачественные изменения включают в себя коллоидный зоб, тиреоидиты, кисты, нормальную ткань щитовидной железы. Злокачественные изменения обнаруживают в 4—5% случаев. К этой группе относят папиллярный рак (самая частая злокачественная опухоль щитовидной железы), медуллярный рак, лимфомы и метастазы опухолей другой локализации.

В группу изменений, подозрительных на злокачественные, или неопределенных изменений на цитологическом этапе включают фолликулярные и гюртклеклеточные опухоли щитовидной железы. Выделение этой группы является следствием ограниченных возможностей ТАБ в диагностике этих новообразований щитовидной железы. На основании цитологического исследования не представляется возможным отличить фолликулярную аденому от фолликулярного рака. Именно поэтому их объединяют термином "фолликулярная неоплазия".

### **Фолликулярная неоплазия: определение, классификация, эпидемиология**

Фолликулярная неоплазия — это группа новообразований, цитологическая картина которых характеризуется преобладанием в пунктате фолликулярных структур с полиморфизмом или без него.

Распространенность фолликулярной неоплазии по данным ТАБ составляет 10—15% среди всех узловых образований щитовидной железы. В подавляющем большинстве случаев речь идет о доброкачественных образованиях. Тем не менее примерно в 1 из 10—15 случаев фолликулярная неоплазия оказывается злокачественным образованием (высокодифференцированным фолликулярным раком).

Фолликулярные образования считаются доброкачественными, если отсутствует инвазия в сосуды и капсулу опухоли. Таким образом, гистологическое исследование является решающим в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы.

Что же служит критерием постановки диагноза? Инвазия капсулы, инвазия в вены и рост за пределы капсулы — это диагностические критерии фолликулярного рака щитовидной железы. Критерием сосудистой инвазии является исключительно прорастание вен, потому что разрастание опухоли по капиллярам в веществе опухоли не имеет диагностического и прогностического значения.

Для оценки инвазивности роста опухоли требуется исследование нескольких срезов ее периферийных частей. Очевидно, что оценить инвазию сосудов или капсулы невозможно при цитологическом исследовании. Подобные проблемы появляются и при интраоперационной оценке замороженных срезов.

### **Фолликулярная аденома: морфология, тактика лечения, прогноз**

Фолликулярная аденома определяется как доброкачественная инкапсулированная опухоль из клеток фолликулярного эпителия, чаще единой структуры, состоящая из мономорфных укрупненных тироцитов. Аденомы чаще всего являются солитарными, хотя возможны и первично-множественные опухоли.

Согласно гистологической классификации опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 1988), терминология, используемая для отображения структуры фолликулярных аденом, включает в себя следующие варианты: нормофолликулярная, макрофолликулярная, микрофолликулярная (фетальная), трабекулярная и солидная (эмбриональная).

Микрофолликулярная аденома может иметь различные признаки. Клетки могут формировать хорошо дифференцированные фолликулы, схожие с нормальными фолликулами, или иметь трабекулярный характер с рудиментарными фолликулами или без них.

Изредка фолликулярная аденома содержит клетки Бишара, которые представляют собой цитологически атипичные клетки с огромным гиперхромным ядром, иногда находят клетки с множе-

ственными ядрами. Эти изменения также доброкачественные.

Методом выбора оперативных вмешательств при фолликулярной аденоме являются резекция щитовидной железы или гемитиреоидэктомия. Прогноз благоприятный.

### **Фолликулярный рак: морфология, тактика лечения, прогноз**

Фолликулярный рак составляет 2—5% всех опухолей щитовидной железы. Фолликулярная карцинома чаще представляет собой единичную опухоль щитовидной железы, более или менее инкапсулированную. Отмечают склонность фолликулярного рака к прорастанию кровеносных сосудов (но не лимфатических).

В зависимости от степени прорастания окружающих тканей выделяют опухоли с минимальной (инкапсулированные) или со значительной инвазией. Это подразделение имеет большое клиническое значение, так как прогноз хуже при значительной инвазии. В целом нет затруднения в подразделении двух гистологических типов.

Более 50% случаев всех фолликулярных опухолей составляют опухоли с минимальной инвазией. Макроскопически фолликулярный рак с минимальной инвазией неотличим от фолликулярной аденомы. Диагноз злокачественности базируется на наличии сосудистой инвазии и/или инвазии всей толщины капсулы. Часто необходимо исследование множества срезов с периферии опухоли для исключения или подтверждения инвазии. Цитологически опухоли с минимальной инвазией практически неотличимы от доброкачественных аденом и цитологическое исследование не в состоянии дифференцировать злокачественное повреждение от доброкачественного. Срочное гистологическое исследование замороженных срезов, даже из множества различных участков узла, также не всегда позволяет поставить правильный диагноз. В случаях со значительной инвазией видна инфильтрация ткани щитовидной железы, поэтому возникает меньше диагностических трудностей.

При микроскопическом исследовании степень дифференцировки опухоли может варьировать. Как минимально, так и значительно инвазивный фолликулярный рак морфологически вариателен — от дифференцированных с хорошо сформированными фолликулами, содержащими коллоид, до плохо дифференцированных с солидным характером роста. Для определения прогноза важно принимать во внимание как характер инвазии, так и степень дифференцировки, так как близкой корреляции между этими двумя показателями нет.

Диссеминация фолликулярного рака происходит гематогенным путем, чаще всего опухоль метастазирует в кости, легкие, мозг и печень. Гематогенные метастазы часты при варианте с выраженной инвазией и редко встречаются при минимальной инвазии.

Методом лечения при фолликулярном раке является тиреоидэктомия с последующей радиоiod-терапией. Пациентам, оперированным по поводу предположительно доброкачественных опухолей,

оказавшихся при гистологическом исследовании фолликулярным раком (как правило, с минимальной инвазией), рекомендовано повторное оперативное вмешательство — тиреоидэктомия. Аргументами в пользу радикального оперативного вмешательства являются снижение риска рецидива; лучшая выживаемость при размерах опухоли более 1,5 см; возможность проведения радиооблучения  $^{131}\text{I}$  остаточной тиреоидной ткани; возможность использовать тиреоглобулин в качестве маркера рецидива заболевания.

### Прогностические факторы при фолликулярном раке

Больные фолликулярным раком со значительным инвазивным ростом имеют менее благоприятный прогноз. У пациентов с инкапсулированными фолликулярными опухолями щитовидной железы отмечается лучшая выживаемость (10-летняя более 80%). Ряд исследователей оценивали клинические и морфологические факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом. К ним относятся пожилой возраст на момент постановки диагноза, мужской пол, рост за пределы щитовидной железы или метастазирование на момент постановки диагноза, продолженная инвазия в сосуды, солидная или трабекулярная структура, анеуплоидные популяции клеток. Факторы неблагоприятного прогноза представлены в таблице.

Выраженная сосудистая инвазия, без сомнения, является фактором неблагоприятного прогноза. Некоторые гистологические варианты фолликулярного рака, такие как гюртлеклеточный, также часто имеют худший прогноз. Такие опухоли, как правило, менее дифференцированы и демонстрируют низкую способность к захвату радиоактивного йода. Между степенью сосудистой инвазии и степенью дифференцировки опухоли не всегда прослеживается четкая корреляция, поэтому эти свойства опухоли должны учитываться независимо друг от друга.

Распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы также является независимым

#### Факторы неблагоприятного прогноза при фолликулярном раке щитовидной железы (M. Schlumberger, F. Pacini, 1999)

##### Индивидуальные характеристики пациента

пожилой возраст  
мужской пол

##### Характеристики опухоли

*Гистологические особенности*

Низкая дифференцировка

*Распространенность опухоли*

Большой размер опухоли

Распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы

Выраженная инвазия

Наличие отдаленных метастазов

Метастазы в лимфатические узлы

*Анеуплоидия*

##### Тактика лечения

Нерадикальная операция (резекция щитовидной железы)

После тиреоидэктомии не проведена радиоiodтерапия

Повышение уровня тиреоглобулина через 3 мес после операции

фактором неблагоприятного прогноза. Прорастание опухоли за пределы железы наблюдается в 3—5% случаев фолликулярного рака. Такие пациенты подвергаются большему риску рецидивов, развитию отдаленных метастазов и смерти, связанной с опухолевым процессом.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы при фолликулярном раке щитовидной железы наблюдаются в 15—20% случаев, т. е. гораздо реже, чем при папиллярном раке. Данные о прогностическом значении регионарных метастазов довольно противоречивы. При анализе результатов подобных исследований важно учитывать, что прогноз в каждом индивидуальном случае зависит не только от наличия метастазов, но и от их количества, размеров и инвазивности роста.

По мнению многих ведущих специалистов в области лечения рака щитовидной железы, наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза определяет самый неблагоприятный прогноз при фолликулярном раке. Смертность, связанная с опухолевым процессом, варьирует в зависимости от длительности наблюдения и составляет приблизительно 70% в течение 15 лет.

Потеря дифференцировки опухолевыми клетками сопровождается снижением экспрессии специфических генов, таких как ген рецептора ТТГ,  $\text{Na}^+$ /I $^-$ -симпортера, тиреоглобулина, тиреоидной пероксидазы. Снижение экспрессии этих генов означает снижение или даже потерю способности к захвату радиоактивного йода, что имеет принципиальное значение при лечении отдаленных метастазов.

Рецидивы рака щитовидной железы и развитие отдаленных метастазов могут рассматриваться как следствие поздней диагностики или агрессивного биологического поведения опухоли. К сожалению, еще одной причиной может быть неадекватное хирургическое вмешательство. Рецидив или метастазирование могут произойти в течение 5 лет после операции, хотя известны случаи метастазирования через много лет после хирургического вмешательства.

Многие специалисты признают, что радикальное хирургическое лечение является решающим фактором благоприятного исхода. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что проведение тиреоидэктомии по сравнению с резекцией щитовидной железы значительно снижает риск рецидива у всех пациентов и повышает выживаемость у пациентов с плохим прогнозом.

Радиоiodтерапия с целью полной деструкции остатков тиреоидной ткани после хирургического вмешательства улучшает прогноз, снижая риск рецидива у пациентов с опухолями более 1,5 см и при распространении опухоли за пределы капсулы щитовидной железы. При небольшом размере опухоли, радикальном объеме хирургического вмешательства и отсутствии других неблагоприятных факторов прогноз благоприятный и лечение радиоактивным йодом не создает дополнительных преимуществ, хотя и должно быть проведено. В любом случае полная деструкция тиреоидных остатков по-

вышает диагностическую значимость сканирования со  $^{131}\text{I}$  и исследования уровня сывороточного тиреоглобулина.

### Современные возможности молекулярной диагностики при фолликулярной неоплазии

Достижения молекулярной диагностики делают возможным дополнительное исследование как цитологического, так и операционного материала, позволяющее в ряде случаев проводить дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными образованиями. Основные требования, которые предъявляются к молекулярным маркерам в клинической практике, могут быть сформулированы следующим образом.

- Возможность достоверно отличить злокачественное новообразование от доброкачественного, особенно при неопределенном цитологическом диагнозе.

- Достоверность маркера должна быть подтверждена несколькими независимыми исследованиями.

- Маркер должен определяться в цитологическом и гистологическом материале иммуноцитохимическим методом, иммуноферментным методом или методом ПЦР.

- Наиболее значимыми в клинической практике можно считать маркеры, имеющие прогностическое значение и поэтому принимаемые во внимание при выборе оптимальной тактики лечения.

В научной литературе описывается не менее 50 различных молекулярных маркеров, исследованных у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. Однако только 4 из многочисленных маркеров (тиреоидная пероксидаза, теломераза, галектин-3 и RET/PTC) оказались полезными в клинической практике и продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность при исследовании пунктатов, подозрительных на злокачественные; кроме того, эти маркеры могут определяться практически в любой морфологической лаборатории.

Таким образом, дифференциальная диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы остается одной из актуальных проблем современной эндокринологии и онкологии. Проведение им-

муногистохимических исследований маркеров злокачественного роста в ткани щитовидной железы может позволить усовершенствовать дифференциальную диагностику фолликулярных образований щитовидной железы не только при гистологическом исследовании, но и на цитологическом этапе.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Ветшев П. С., Шкроб О. С., Чилингарида К. Е. и др. // Хирургия. — 1998. — № 2. — С. 4—8.*
- Ветшев П. С., Баранова О. В., Габаудзе Д. И. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 25—32.*
- Гринева Е. Н., Горюшкина Е. В., Малахова Т. В., Цой У. А. // Вопр. онкол. — 2004. — Т. 50, № 1.*
- Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю., Габай А. С., Сашко А. Е. Гибель клетки (Апоптоз): Для морфологов, биохимиков, молекулярных биологов. — М., 2001.*
- Лушников Е. Ф., Втюрин Б. М., Цыб А. Д. Микрокарцинома щитовидной железы. — М., 2001.*
- Пачес А. И., Пронн Р. В. Рак щитовидной железы. — М., 1995.*
- Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2002.*
- Belfiore A., La Rosa G. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 361—400.*
- Bronner M. R., Hamilton R. H., LiVolsi V. A. // Endocr. Pathol. — 1994. — Vol. 5. — P. 154—161.*
- Chen H., Nicols T. L., Udelsman R. // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 222. — P. 101—106.*
- De Groot L. J., Kaplan E. L., Shukla M. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2946—2953.*
- Evans H. L. // Cancer. — 1984. — Vol. 54. — P. 535—540.*
- Grebe S., Hay I. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 24. — P. 761—801.*
- Haugen B., Woodmansee W., McDermott M. // Clin. Endocrinol. — 2002. — Vol. 56. — P. 281—290.*
- Hedinger C., Williams E. D., Sobin L. H. Histological Typing of Thyroid Tumors. International Histological Classification of Tumors. — World Health Organization, Berlin, 1988. — Vol. 11.*
- LiVolsi V., Asa S. Endocrine Pathology. — Edinburgh, 2002.*
- Mazzaferri E. // Thyroid Cancer / Ed. J. A. Fagin. — Boston, 1998. — P. 255—284.*
- Samaan N. A., Schultz P. N., Hickey R. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 714—710.*
- Shah J. P., Loree T. R., Dharker D. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 164. — P. 658—661.*
- Shaha A. R., Loree T. R., Shah J. P. // Surgery. — 1995. — Vol. 118. — P. 1131—1138.*
- Taylor T., Specker B., Robbins J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 622—627.*
- Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P. et al. // Cancer. — 1985. — Vol. 55. — P. 794—804.*
- Wartofsky L., Sherman S. I., Gopal J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 4195—4203.*

Поступила 24.03.05

## ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.681-008.64-06:616.214.8-008.14]-008.6-055.2

М. Б. Бабарина, А. В. Секинаева, Е. Н. Гиниятуллина, Л. Я. Рожинская

**СЛУЧАЙ ОЛЬФАКТОГЕНИТАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ (СИНДРОМ КАЛЛМАНА) У ЖЕНЩИНЫ**

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

В 1944 г. F. J. Kallman в работе "Генетические аспекты первичного евнухоидизма" впервые описал синдром, характеризующийся задержкой или отсутствием полового развития и аносмией, впоследствии получивший название синдрома Каллмана (ольфактогенитальная дисплазия) [3, 4].

Данный синдром развивается вследствие нарушения миграции нейрональных ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормон)-продуцирующих клеток из медиальной ольфакторной зоны головного мозга в преоптические ядра гипоталамуса. В настоящее время доказана связь развития ольфактогенитальной дисплазии с мутацией гена, локализуемого в регионе р.22.3 X-хромосомы. Обнаружено, что указанный регион длиной 67 т. п. о. существенно уменьшен у лиц с синдромом Каллмана и впоследствии он был назван ADMLX (adhesion molecule-like from X-chromosome) [1]. В дальнейшем была выделена комплементарная ДНК для этой области и ген идентифицирован как KALIG-1 (Kallman syndrome interval gene 1) [2]. Анализ предполагаемой аминокислотной последовательности белка выявил гомологичность с молекулами адгезии нервных клеток, которые играют важную роль в регуляции развития и морфогенеза нервной ткани. Предполагается, что KALIG-1 может кодировать новый тип нейрогенного миграционного фактора. Заболевание имеет три варианта наследования: X-сцепленный, аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный [5, 6].

Клинически ольфактогенитальная дисплазия у женщин проявляется первичной аменореей и как следствие — первичным бесплодием. При осмотре может быть выявлено телосложение евнухоидного типа, редко наблюдается умеренное развитие молочных желез. У мужчин — гипоплазированные яички, к подростковому возрасту формируется евнухоидная внешность (высокий рост, яички препубертатного размера, инфантильный половой член, полное отсутствие вторичных половых признаков).

Гипоосмия или аносмия — сопутствующий симптом заболевания, вследствие частичной или полной агенезии обонятельных луковиц и ольфакторного тракта. Нейроны, секретирующие ГнРГ, так же как и ольфакторные нейроны, в период эмбриогенеза формируются в зоне ольфакторной пластины, а затем совместно мигрируют, пересекая этмоидальную пластину, в различные отделы мозга. Контакт ольфакторных нейронов с периферическими отделами мозга необходим для нормального развития обонятельных луковиц. ГнРГ-нейроны мигрируют, проходя более значительное расстояние, достигая

преоптических ядер гипоталамуса [11, 13]. Исследования, проводимые у эмбрионов с синдромом Каллмана, показали, что и ГнРГ-секретирующие нейроны, и аксоны ольфакторного тракта формируются нормально, но миграция их заканчивается преждевременно, в пределах оболочки мозга, и нейроны не достигают их нормальной конечной локализации [14].

Клинические проявления синдрома Каллмана могут быть достаточно вариabельными. Даже больные в одной семье могут иметь разные клинические проявления: от легкой аносмии, выявляемой только с помощью специальных тестов, и нормального полового развития до выраженной аносмии и глубокого гипогонадизма. В редких случаях гипогонадизм и аносмия могут сочетаться с другими генетическими аномалиями: спастические параличи, глухота, горизонтальный нистагм, нарушения цветового зрения, незаращение неба и верхней губы, задержка умственного развития. Многие из этих аномалий связаны с пороком развития миндалевидного тракта, что предполагает связь заболевания с пороком развития этой области. Возможны также симптомы, связанные с пороком развития мочеполовой системы: агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм у мужчин [10, 15].

При гормональном исследовании выявляют низкое содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин, нормальный уровень пролактина в крови.

По данным различных авторов, заболевание встречается преимущественно у мужчин, частота встречаемости в популяции, по данным разных авторов: у мужчин 1:10 000, у женщин от 1:50 000 до 1:80 000. В связи с редкой встречаемостью этой патологии у женщин приводим описание клинического случая.

В отделение нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН 14 марта 2005 г. госпитализирована пациентка А., 33 лет, жительница Санкт-Петербурга, с диагнозом: "первичная аменорея". При поступлении предъявляла жалобы на отсутствие менструаций, бесплодие.

Из анамнеза установлено, что самостоятельных менструаций никогда не было, по поводу чего неоднократно обращалась к гинекологу. С 21 года нерегулярно получала заместительную гормональную терапию мерсилоном с менструальноподобной реакцией. Необходимо отметить, что активно пациентка на аносмию не жаловалась. При целенаправ-

ленном расспросе, когда по данным предварительного обследования было очевидно, что у пациентки имеет место гипогонадотропный гипогонадизм, нами выявлена аносмия (например, пациентка не отличает запах жареной картошки от бензина). Также при активном расспросе выявлено, что имеется аносмия у бабушки по материнской линии, первичная аменорея у сестры. При обследовании в 2003 г. по месту жительства на 5-й день индуцированного менструального цикла: ФСГ 1,84 ЕД/л (1,9–11,6), ЛГ 0,12 ЕД/л (2,5–12), пролактин 48,2 мЕ/л (90–540), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза — признаки гипоплазии матки. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга данных о наличии аденомы не получено. Кариотипирование: кариотип 46 XX.

**Объективно:** Состояние пациентки при поступлении удовлетворительное. Рост 169 см, масса 67 кг, индекс массы тела (ИМТ) 23 кг/м<sup>2</sup>. Особенности объективного статуса: аносмия, телосложение нормостеническое, определяется высокая талия, слабая пигментация ореола молочных желез, недостаточное оволосение подмышечной и лобковой областей. Артериальное давление 115/70 мм. рт. ст., ЧСС 70 в 1 мин. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, плотностластической консистенции, однородной структуры, безболезненная.

Клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови — без патологии.

Гормональное исследование на 5-й день индуцированного менструального цикла: ЛГ < 0,1 (норма 1,1–11,6), ФСГ < 0,1 (норма 2,8–11,3) мМЕД/мл, эстрадиол < 0,07 (норма 0,11–0,73) нмоль/л, пролактин — 110 (норма 40–530) мМЕД/л.

**УЗИ органов малого таза:** матка в anteflexio 3,9 × 2,7 × 3,7 см. Длина шейки матки 2,8 см. Эндометрий 0,1–0,2 см, "линейный". Яичники не визуализируются. Заключение: гипоплазия матки и яичников.

**Осмотр гинеколога:** оволосение по женскому типу. Молочные железы мягкие, выделений нет. Status genitalis: наружные половые органы развиты правильно. Клитор нормальных размеров. "Симптома зрачка" нет. Выделения слизистые. Шейка матки обычной консистенции. Тело матки в anteflexio. Матка небольшая. Придатки отдельно не пальпируются.

**МРТ головного мозга:** неоднородность структуры аденогипофиза. Данных о наличии аденомы гипофиза нет. Прицельное исследование состояния обонятельных луковиц не проводили ввиду значительной продолжительности МРТ (несколько часов) и низкой информативности, что связано с малыми размерами bulbus olphactorius.

По данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии на аппарате "Prodigy" костной денситометрии, умеренный остеопороз поясничного отдела позвоночника в целом (Т-критерий max = -3,1). Остеопения проксимального отдела бедренной кости (Т-критерий в шейке бедренной кости равен -2,4).

На основании данных анамнеза, наследственных факторов и гормональных исследований установлен диагноз: синдром Каллмана; гипогонадотропный гипогонадизм; аменорея I; аносмия; гипогонадальный остеопороз с преимущественным поражением поясничного отдела позвоночника.

Пациентке рекомендованы препараты кальция и витамина D<sub>3</sub>, заместительная терапия эстрогенами. Ввиду того что основной целью обращения пациентки было выяснение причин бесплодия, дальнейшее обследование с целью определения генетических маркеров, ответной реакции яичников на экзогенную гонадотропную стимуляцию пациентке будут проводить по месту жительства с последующим наблюдением гинеколога-эндокринолога.

В схеме лечения бесплодия таким пациентам показаны гонадотропные гормоны: хорионический гонадотропин и менотропин или гонадолиберин в импульсном режиме [7, 8]. Человеческий хорионический гонадотропин вначале назначают по 1000 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю, затем дозу постепенно увеличивают до 2000–3000 ЕД 2 раза в неделю и вводят на протяжении 2–3 лет. В течение 2-го и 3-го года лечения хорионическим гонадотропином подключают менотропин (менопаузальный гонадотропин; экстракт из мочи женщин в постменопаузе, содержащий ЛГ и ФСГ) в дозе 75 ЕД внутримышечно 3 раза в неделю. Комбинированное лечение продолжают 12–15 мес. Стимуляцию овуляции проводят гонадолиберин (гонадорелина ацетат) в импульсном режиме: каждые 90 мин подкожно вводят 5 мкг препарата внутривенно или с помощью программируемого носимого дозатора на протяжении 7 сут. Интервал между курсами 3 нед [9, 12]. Благоприятный прогноз наступления беременности возможен в 70% случаев. В клинической практике есть наблюдения рождения двух детей в одной семье при адекватной заместительной гормональной терапии [16].

Особенностью данного случая является развитие остеопороза поясничного отдела позвоночника, подлежащего соответствующей коррекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Семичева Т. В., Баканова Т. Д. // Пробл. эндокринол. — 2004. — № 3. — С. 21–24.
2. Baird D. T. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 275–279.
3. Bick D., Franco B., Sherins R. J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 1752–1755.
4. De Roux N., Young J., Misrahi M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 1597–1602.
5. Dissanevate P., Warne G. L., Zacharin M. R. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 11, N 5. — P. 631–638.
6. Fox K. M., Swan L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 72. — P. 808–813.
7. Fuerxer F., Carlier R., Iffenecker C. et al. // J. Neuroradiol. — 1996. — Vol. 23, N 4. — P. 223–230.
8. Ghai K., Cara J. F., Rosenfield R. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 10. — P. 2980–2986.
9. Handelin J. P., Levilliers J., del Castillo I. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 8190–8194.
10. Handelin J. P., Levilliers J., Young J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 827–831.
11. Layman L. C., Cohen D. P., Jin M. et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 18. — P. 14–15.
12. Lieblich J. M., Rogol A. D., White B. J., Rosen S. W. // Am. J. Med. — 1982. — Vol. 73. — P. 506–519.
13. Meitinger T., Heye B., Petit C. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1990. — Vol. 47. — P. 664–669.
14. Nakayama Y., Wondisford F. E., Lash R. W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1233–1238.
15. Silvera L., Tanriverdi F., Maccoll G. et al. // 12-th International Congress of Endocrinology. — Lisbon, Aug.–Sep., 2004.
16. Weiss J., Crowley W. F., Jameson J. L. // J. Clin. Endocr. Metab. — 1989. — Vol. 69. — P. 299–303.

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.8-009.831-02:616.153.455-008.64]-07:616.831-091.81]-092.9

П. К. Телушкин<sup>1</sup>, А. Д. Ноздрачев<sup>2</sup>, П. П. Потапов<sup>1</sup>**ИЗМЕНЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕРВНЫХ КЛЕТОК У КРЫС ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ ИНСУЛИНА**<sup>1</sup>Кафедра биологической и биоорганической химии (зав. — проф. П. П. Потапов) Ярославской государственной медицинской академии, <sup>2</sup>кафедра общей физиологии (зав. — акад. А. Д. Ноздрачев) Санкт-Петербургского государственного университета

*В мозге крыс, перенесших 5—7 гипогликемических ком, на 2-е сутки восстановительного периода после последней комы, выявлено увеличение активности НАД-изоцитратдегидрогеназы и катаболизма адениловых нуклеотидов, а также уменьшение активности НАДН-дегидрогеназы, митохондриальной НАДФ-изоцитратдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы, изменений скорости гликолиза не обнаружено. При помещении срезов больших полушарий мозга подопытных животных в гипоосмолярную среду с добавлением Fe<sup>2+</sup> и аскорбата увеличен выход лактатдегидрогеназы в среду инкубации. При этом наблюдается значительное повышение концентрации малонового диальдегида в срезах мозга подопытных крыс. Полученные результаты свидетельствуют об участии нарушений энергетического обмена и активации процессов перекисного окисления липидов в патогенезе постгипогликемической энцефалопатии.*

**Ключевые слова:** мозг головной, гипогликемия, энергетический обмен, перекисное окисление липидов.

*The brains of rats that had experienced 5-7 hypoglycemic comas on day 2 of the rehabilitative period after the last coma showed increases in the activity NAD-isocitrate dehydrogenase and in the catabolism of adenylonucleotides and decreases in the activities of NADH dehydrogenase, mitochondrial NADP-isocitrate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, glutathione reductase, and superoxide dismutase, and no changes in the rate of glycolysis. Placing the brain slices in the hypoosmolar medium added by Fe<sup>2+</sup> and ascorbate caused the higher yield of lactate dehydrogenase into the incubation medium. In this case, there was a significant elevation in the concentration of malonic dialdehyde in the brain slices from the experimental rats. The findings suggest that energy metabolic disturbances and activated lipid peroxidation are involved in the pathogenesis of postglycemic encephalopathy.*

**Key words:** brain, hypoglycemia, energy metabolism, lipid peroxidation.

Гипогликемия в результате гиперинсулинемии является частым осложнением терапии сахарного диабета и наблюдается при инсуломе поджелудочной железы. В конечном итоге она приводит к развитию постгипогликемической энцефалопатии [3, 13, 14]. Существенными элементами патогенеза постгипогликемической энцефалопатии могут быть нарушения энергетического метаболизма и изменения интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывающие повреждение клеточных мембран и гибель клеток.

В настоящей работе проведено исследование активности ферментов основных путей использования глюкозы и катаболизма адениловых нуклеотидов, а также интенсивности цитолиза и показателей ПОЛ в мозге крыс, неоднократно перенесших тяжелую инсулиновую гипогликемию.

**Материалы и методы**

Опыты выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180—220 г. Всех животных содержали на обычном рационе и перед опытом лишали пищи в течение 18—24 ч без ограничения в воде. Гипогликемическую кому (содержание глюкозы в крови около 1 ммоль/л) вызывали внутримышечной инъекцией инсулина в дозе 40 ЕД на 1 кг массы, купирование проводили введением коматозным животным 3 мл 40% раствора глюкозы в желудок. Подопытные животные перенесли 5—7

гипогликемических ком с интервалом 2 дня. Исследовали ткани больших полушарий и ствола мозга интактных животных (контроль) и крыс, декапитированных на 2-е сутки после 5—7-й гипогликемической комы.

Цитоплазматическую и митохондриальную фракции отделов мозга получали путем дифференциального центрифугирования [1]. Интенсивность гликолиза в цитоплазматической фракции определяли по скорости накопления лактата в инкубационной среде, используя в качестве субстратов глюкозу и глюкозо-6-фосфат [8]. Активность НАД-изоцитратдегидрогеназы (НАД-ИЦДГ, НФ 1.1.1.41), НАДФ-изоцитратдегидрогеназы (НАДФ-ИЦДГ, НФ 1.1.1.42), НАД-малатдегидрогеназы (НАД-МДГ, НФ 1.1.1.37), НАДФ-малатдегидрогеназы (НАДФ-МДГ, НФ 1.1.1.40), глутаматдегидрогеназы (ГДГ, НФ 1.4.1.2), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, НФ 1.1.1.27), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ, НФ 1.1.1.49) и глутатионредуктазы (ГР, НФ 1.6.4.2) оценивали спектрофотометрически [5]. Скорость НАДН-дегидрогеназной реакции (НАДН-ДГ, НФ 1.6.99.3.) определяли с дихлорфенолиндофенолом [19]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по торможению восстановления нитросинего тетразола [2].

При изучении общей АТФазной активности обработку ткани и процедуру определения проводили, как описано в работе [12]. 5'-Нуклеотидазную

Таблица 1

Активность дегидрогеназ (в нмоль/мин на 1 мг белка) и СОД (в ЕД на 1 мг белка) в мозге крыс, перенесших серию гипогликемических ком ( $X \pm S_x$ )

Показатель	Отдел мозга	Контроль	Опыт
НАД-ИЦДГ митохондриальной фракции	Большие полушария	47,8 ± 1,6	53,6 ± 4
	Ствол	33,7 ± 1,9	40,5 ± 1,8*
НАДФ-ИЦДГ митохондриальной фракции	Большие полушария	16,6 ± 0,8	16,5 ± 1
	Ствол	14,3 ± 1,8	9,0 ± 0,5*
НАД-МДГ митохондриальной фракции	Большие полушария	416 ± 6	432 ± 6
	Ствол	388 ± 8	354 ± 7*
НАДФ-МДГ митохондриальной фракции	Большие полушария	33,6 ± 2	31,8 ± 1,6
	Ствол	37,5 ± 1,6	34,7 ± 1,7
ГДГ митохондриальной фракции	Большие полушария	267 ± 18	265 ± 11
	Ствол	264 ± 15	250 ± 18
НАДН-ДГ митохондриальной фракции	Большие полушария	83,3 ± 1,8	84,4 ± 3,1
	Ствол	54,1 ± 2,1	46,0 ± 1,2*
ЛДГ цитоплазматической фракции	Большие полушария	294 ± 8	283 ± 15
	Ствол	265 ± 14	272 ± 9
Г-6-ФДГ цитоплазматической фракции	Большие полушария	12,2 ± 0,3	11,3 ± 0,2*
	Ствол	17,0 ± 0,4	17,2 ± 0,5
ГР цитоплазматической фракции	Большие полушария	11,0 ± 0,2	9,7 ± 0,3*
	Ствол	13,1 ± 0,7	13,0 ± 0,6
СОД цитоплазматической фракции	Большие полушария	210 ± 11	102 ± 12*
	Ствол	220 ± 12	135 ± 23*

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 число опытов в каждой серии 5—6; звездочкой обозначены статистически достоверные по сравнению с контролем изменения —  $p < 0,05$ .

активность (НФ 3.1.3.5) исследовали, внося в инкубационную среду АМФ в количествах, эквивалентных АТФ. Аденозинмонофосфатдезаминазную (АМФД, НФ 3.5.4.6) активность оценивали по накоплению аммиака. Среда инкубации включала 0,005 М калий-фосфатный буфер pH 7,6, 10 мМ АМФ, 5 мМ АТФ и 0,1—0,2 мг белка цитоплазматической или митохондриальной фракции. Пробы инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Реакцию останавливали охлаждением проб до 0°C, белки осаждали ТХУ с последующим центрифугированием. К 0,05—0,2 мл супернатанта добавляли 5 мл безаммиачной воды, 0,1 мл реактива Несслера и регистрировали изменение оптической плотности при 400 нм в течение 15 с [3].

Интенсивность цитолиза исследовали по накоплению ЛДГ в среде инкубации [16]. Срезы больших полушарий мозга толщиной 0,35—0,40 мм готовили по описанию, приведенному в работе [17], и помещали в среду Кребса—Рингера следующего состава (в мМ): 132 NaCl, 5 KCl, 1,2 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,3 MgCl<sub>2</sub>, 1,2 CaCl<sub>2</sub>, 10 глюкозы, pH 7,4. Предынкубацию срезов проводили при 37°C в течение 2 ч, затем срезы переносили в среду того же состава с уменьшенной вдвое концентрацией NaCl и инкубировали в течение 2 ч. В дальнейшем вносили в гипотоническую среду Fe<sup>2+</sup> и аскорбат в конечных кон-

центрациях соответственно 10<sup>-5</sup> и 2 · 10<sup>-4</sup> М и продолжали инкубацию еще в течение 2 ч. По окончании опыта срезы гомогенизировали и оценивали в них уровень малонового диальдегида (МДА) [7].

Количество белка определяли по Лоури. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с применением *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

У крыс, перенесших серию гипогликемических ком, не выявлено изменений активности НАД-зависимых дегидрогеназ в больших полушариях (табл. 1). При этом в них обнаружено уменьшение активности Г-6-ФДГ и ГР соответственно на 7 и 12%. В стволе мозга наблюдали увеличение активности НАД-ИЦДГ на 20% и снижение активности митохондриальных НАДФ-ИЦДГ и НАД-МДГ соответственно на 37 и 9%, а также снижение активности НАДН-ДГ на 15%. Активность СОД уменьшается в больших полушариях и в стволе мозга подопытных животных соответственно на 51 и 39% (см. табл. 1).

АТФазная активность, определяемая в митохондриальной фракции, не изменяется, а в цитоплазматической фракции, полученной из больших полушарий и ствола мозга, увеличивается соответственно на 16 и 31%, активность АМФД в исследованных отделах мозга увеличивается в цитоплазматической фракции на 30—46%, в митохондриальной фракции — на 20—27%; активность 5'-нуклеотидазы не изменялась (табл. 2).

Накопление ЛДГ в процессе предынкубации срезов мозга подопытных и контрольных животных в изотонической среде было одинаковым. Обнаружено увеличение выхода ЛДГ в гипотоническую среду из срезов мозга крыс, перенесших серию гипогликемических ком, по сравнению с интактными животными на 7%;  $p < 0,05$  (контроль 74,4 ± 1,1, опыт 79,8 ± 1,7 мкмоль в 1 мин на 1 мг

Таблица 2

АТФазная и 5'-нуклеотидазная активность (в мкг PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>/ч на 1 мг белка) и АМФ-дезаминазная активность (в нмоль/мин на 1 мг белка) в мозге крыс, перенесших серию гипогликемических ком ( $X \pm S_x$ )

Показатель	Фракция	Отдел мозга	Контроль	Опыт
АТФазная активность	Цитоплазматическая	Большие полушария	79,7 ± 3,7	92,4 ± 4,0*
		Ствол	100,6 ± 10,2	132,3 ± 6,8*
	Митохондриальная	Большие полушария	278 ± 19	275 ± 19
		Ствол	187 ± 13	217 ± 6
5'-Нуклеотидазная активность	Цитоплазматическая	Большие полушария	370 ± 27	388 ± 28
		Ствол	616 ± 43	587 ± 40
	Митохондриальная	Большие полушария	105 ± 11	96 ± 6
		Ствол	116 ± 6	115 ± 7
АМФ-дезаминазная активность	Цитоплазматическая	Большие полушария	30,2 ± 1,4	39,4 ± 2,2*
		Ствол	28,5 ± 1,1	41,3 ± 2,5*
	Митохондриальная	Большие полушария	32,5 ± 1,6	39,6 ± 1,9*
		Ствол	29,3 ± 1,2	37,3 ± 1,5*

белка). Еще большей (18%;  $p < 0,05$ ) оказалась разница в выходе ЛДГ из срезов мозга контрольных животных и крыс, неоднократно перенесших гипогликемию, при добавлении в среду  $Fe^{2+}$  и аскорбата (контроль  $44,1 \pm 2,3$ , опыт  $52,1 \pm 3,5$  мкмоль/мин на 1 мг белка). Уровень МДА в срезах мозга подопытных животных в конце инкубации оказался на 47% ( $p < 0,05$ ) выше, чем у интактных животных: контроль  $0,85 \pm 0,06$ , опыт  $1,12 \pm 0,07$  нмоль на 1 мг белка.

Глюкоза является главным энергетическим субстратом в мозге, основной путь ее использования — гликолиз, потокоформирующим ферментом которого в нервной ткани служит гексокиназа [6]. Изменений интенсивности гликолиза при использовании в качестве субстратов глюкозы и глюкозо-6-фосфата у крыс, неоднократно перенесших гипогликемию, не выявлено (табл. 3). Не обнаружено также изменений интенсивности гликолиза в состоянии собственно гипогликемической комы и в ранние сроки купирования однократной гипогликемической комы [9]. Полученные результаты согласуются с представлениями о том, что основным фактором, лимитирующим потребление глюкозы головным мозгом, в целом является не столько активность ферментов гликолиза, сколько скорость поступления глюкозы из крови к нейронам при изменении уровня гликемии [6, 13, 14].

Гипогликемическая кома является энергодефицитным состоянием и сопровождается нарушением ионных градиентов [13, 14], восстановление которых требует работы АТФаз.  $Na^+$ -,  $K^+$ -АТФаза плазматических мембран клеток мозга могут потреблять до 40% всей АТФ, образуемой в нервной ткани, и после фракционирования определяется преимущественно в цитоплазматической фракции [20], поэтому заманчиво предположить, что выявленные в настоящем эксперименте изменения активности АТФ, обнаруживаемые в цитоплазматической фракции, связаны с  $Na^+$ -,  $K^+$ -АТФазой.

Увеличение потребления АТФ неизбежно приводит к нарастанию уровня АМФ в мозге, что может способствовать распаду АМФ в дальнейшем [13]. Катаболизм АМФ осуществляется двумя путями — дезаминированием АМФ и его дефосфорилированием. При этом дезаминирование АМФ в АМФ-деаминазной реакции является одним из механизмов поддержания энергетического заряда клетки. Отсутствие изменений активности 5'-нуклеотидазы и увеличение активности АМФД (см. табл. 2) свидетельствуют о том, что в описанных условиях опыта дальнейший распад АМФ осуществляется преимущественно путем его дезаминирова-

ния. Таким образом, обнаруженное в настоящем эксперименте увеличение активности АМФД свидетельствует об увеличении катаболизма адениловых нуклеотидов в мозге крыс, неоднократно перенесших гипогликемию. Последующее окисление гипоксантина и ксантина в ксантиноксидазной реакции сопровождается продукцией супероксида-нион-радикала, что может явиться одним из факторов, способствующих инициации процессов ПОЛ в мозге крыс, перенесших серию гипогликемических ком. Кроме того, увеличение скорости катаболизма адениловых нуклеотидов происходит на фоне уменьшения активности Г-6-ФДГ (см. табл. 1), что может затруднять синтез адениловых нуклеотидов de novo.

НАД-ИЦДГ является одним из потокоформирующих ферментов цикла Кребса [6]. Увеличение ее активности, вероятно, отражает возросшие энергопотребности клеток мозга, обусловленные работой "ионных насосов" при гипогликемии и в восстановительном периоде. Уменьшение активности митохондриальной НАДФ-ИЦДГ (см. табл. 1) также может способствовать перераспределению потока изоцитрата по пути НАД-зависимого окисления. Активность НАД-ИЦДГ и  $Na^+$ -,  $K^+$ -АТФазы увеличена, а НАДФ-ИЦДГ — снижена также в состоянии гипогликемической комы и в ранние сроки восстановления, однако через 30 мин после введения глюкозы происходит нормализация активности ферментов [9, 12]. У животных, перенесших серию ком, подобные изменения активности этих ферментов наблюдаются на 2-е сутки после купирования последней комы. Таким образом, возникающие в ходе глубокой гипогликемии и раннего восстановительного периода изменения сохраняются продолжительное время у крыс, перенесших серию ком, возможно, представляя собой адаптацию обмена мозга к повторяющейся гипогликемии.

В срезах мозга подопытных животных не наблюдали значительных изменений устойчивости мембран клеток в средах с нормальным и пониженным осмотическим давлением. Последнее является косвенным свидетельством относительной сохранности процессов энергопродукции и достаточной работы "ионных насосов" в мозге крыс, перенесших серию гипогликемических ком. Внесение в гипотоническую среду инкубации срезов  $Fe^{2+}$  и аскорбата приводило к существенному увеличению интенсивности цитолиза и сопровождалось нарастанием уровня МДА. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что существенным повреждающим фактором в патогенезе постгипогликемической энцефалопатии является снижение способности клеток бороться с активными формами кислорода. О снижении уровня системы антиоксидантной защиты в мозге крыс, подвергнутых гиперинсулинизации, свидетельствуют также уменьшение активности СОД, НАДФ-зависимых Г-6-ФДГ, НАДФ-МДГ, НАДФ-ИЦДГ и ГР (см. табл. 1). С одной стороны, эти ферменты обеспечивают работу системы антиоксидантной защиты, с другой — уменьшение их активности считают результатом развития окислительного стресса [15].

Таблица 3

Скорость образования лактата при использовании в качестве субстрата глюкозы и глюкозо-6-фосфат (в нмоль/мин на 1 мг белка) в мозге крыс, перенесших серию гипогликемических ком ( $X \pm S_x$ )

Субстрат	Отдел мозга	Контроль	Опыт
Глюкоза	Большие полушария	$46,7 \pm 1,5$	$45,8 \pm 2$
	Ствол	$41,5 \pm 1,9$	$39,8 \pm 2,5$
Глюкозо-6-фосфат	Большие полушария	$47,3 \pm 1,9$	$48,8 \pm 1,4$
	Ствол	$62,1 \pm 2,2$	$63,5 \pm 1,5$

НАДН-ДГ-комплекс также чувствителен к окислительному повреждению [18]. Наблюдалось уменьшение активности НАДН-ДГ в состоянии гипогликемической комы: активность фермента нормализуется через 30 мин после купирования однократной гипогликемии глюкозой [9] и оказывается сниженной на 2-е сутки после купирования последней из серии гипогликемических ком (см. табл. 1). Уменьшение НАДН-ДГ-активности, обнаруженное в настоящем эксперименте, может быть связано с окислением FeS-центров комплекса с активными формами кислорода и азота [18], образующимися в нервной ткани при гипогликемии.

Необходимо отметить, что наиболее выраженные изменения активности ферментов сосредоточены в стволе мозга. При этом нарушения гликогенолиза и обмена медиаторных аминокислот при гиперинсулинизации также наблюдаются в стволе мозга [10, 11]. Нарушения обмена, возникающие при неоднократном воздействии гипогликемии на мозг, а именно снижение уровня ГАМК, интенсивности гликогенолиза и активности НАДН-ДГ, являются общими для ряда патологических состояний, в частности, их рассматривают как характерные для болезни Паркинсона [15, 18]. Подобное сходство патохимических проявлений свидетельствует об общем механизме, их индуцирующем. Таким механизмом могут быть эксайтотоксичность глутамата и аспартата и связанная с ней активация процессов перекисного окисления [14, 18].

Комплекс патохимических изменений, возникающих при однократной гипогликемии, сравнительно быстро разрешается после купирования комы глюкозой [9, 12–14], но оказывается более выраженным и наблюдается более продолжительное время у крыс, перенесших серию тяжелых гипогликемических состояний. Существенным элементом патогенеза постгипогликемической энцефалопатии, таким образом, может быть фактор неоднократности воздействия гипогликемии на мозг, приводящий к нарушениям энергетического обмена и стимуляции процессов ПОЛ в нервной ткани.

## Выводы

1. В мозге крыс, перенесших 5–7 гипогликемических ком, на 2-е сутки восстановительного периода после последней комы выявлено увеличение активности НАД-ИЦДГ и катаболизма адениловых нуклеотидов, а также уменьшение активности НАДН-ДГ, митохондриальной НАДФ-ИЦДГ, Г-6-

ФДГ, ГР и СОД. Изменений скорости гликолиза не обнаружено.

2. При помещении срезов больших полушарий мозга подопытных животных в гипосомолярную среду с добавлением  $Fe^{2+}$  и аскорбата наблюдали увеличение выхода ЛДГ в среду инкубации. При этом зафиксировано значительное повышение концентрации МДА.

3. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении энергетического обмена и активации процессов ПОЛ в патогенезе постгипогликемической энцефалопатии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глебов Р. Н., Дмитриева Н. М. // Биохимия. — 1975. — Т. 40, № 4. — С. 882–887.
2. Гуревич В. С., Контрощикова К. Н., Шатилина Л. В. // Лаб. дело. — 1990. — № 4. — С. 44–47.
3. Лебедева З. И., Березов Т. Т., Орехович В. Н. // Биохимия. — 1981. — Т. 46, № 1. — С. 85–91.
4. Лукьянчиков В. С., Балаболкин М. И. Гипогликемический синдром (Этиология, патогенез, диагностика, лечение). — М., 1987.
5. Методы биохимических исследований: Липидный и энергетический обмен / Под. ред. М. И. Прохоровой. — Л., 1982.
6. Нейрохимия / Под. ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. — М., 1996.
7. Никушкин Е. В., Крыжановский Г. А., Михалева Л. И. и др. // Бюл. exper. биол. — 1989. — Т. 83, № 2. — С. 174–177.
8. Панин Л. Е., Третьякова Т. А., Русских Г. С., Войцеховская Е. Э. // Вопр. мед. химии. — 1982. — Т. 28, № 2. — С. 26–30.
9. Телушкин П. К. Активность окислительных ферментов, содержание субстратов цикла Кребса, свободного и пептидосвязанного глутамата в мозге крыс при гипогликемическом нервном синдроме: Автореф. дис. ... канд. — Челябинск, 1988.
10. Телушкин П. К., Потапов П. П. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — Т. 40, № 5. — С. 53–54.
11. Телушкин П. К., Шидловская Т. Е. // Вопр. мед. химии. — 1996. — Т. 42, № 4. — С. 306–308.
12. Филиппов С. П. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 5. — С. 52–54.
13. Auer R. N. // Stroke. — 1986. — Vol. 17, N4. — P. 699–708.
14. Auer R. N., Siesjo B. K. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 7, N 3. — P. 611–625.
15. Cadet J. L., Brannock C. // Neurochem. Int. — 1998. — Vol. 32, N 2. — P. 117–131.
16. Erdo S. L., Michler A., Wolff J. R. // Brain Res. — 1991. — Vol. 542. — P. 254–258.
17. Fitzpatrick S. M., Cooper A. J. L., Duffy T. E. // J. Neurochem. — 1983. — Vol. 41, N 5. — P. 1370–1383.
18. Gerlach M., Ben-Shachar D., Riederer P., Youdim M. B. H. // J. Neurochem. — 1994. — Vol. 63, N 3. — P. 793–807.
19. Kirk J. E. // Clin. Chem. — 1963. — Vol. 9, N 6. — P. 776–779.
20. Mourek J. // Sborn. Lek. — 1984. — Vol. 86, N 10. — P. 289–297.

Поступила 27.04.05

## ◆ ОБЗОРЫ

© В. Н. БАБИЧЕВ, 2006

УДК 612.018:577.175.61.014.467

В. Н. Бабичев

**РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ.  
МОЖЕТ ЛИ РЕЦЕПТОР РАБОТАТЬ БЕЗ ЛИГАНДА?**

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Среди эндокринологов считается общепринятым, что большая часть эффектов стероидных гормонов передается на клетку через их рецепторы, локализованные на внутриклеточных местах, главным образом на ядрах клеток, и эти механизмы интенсивно исследуются [1—3, 13, 21, 46, 49, 93]. Накоплено много информации о специфической функции каждого гормона, изменения которой наблюдали после удаления железы и ее гормональной компенсации. Основой позиции эндокринологов в данной ситуации является тот факт, что удаление железы устраняет многие физиологические и поведенческие ответы в зависимости от секреторной функции в этой железе [15]. Для восстановления специфического ответа необходима заместительная терапия соответствующим гормоном. Однако исследователи заходят в тупик, когда нейротрансмиттерные факторы или факторы роста, действуя через свои собственные мембранные рецепторы, способны заменить влияние стероидных гормонов и активируют рецепторы стероидов за счет вторичных мессенджеров, даже в отсутствие стероидных гормонов.

Если это происходит, возникает вопрос, являются ли наблюдаемые явления в физиологии и поведении гормонально-зависимыми.

Иными словами, необходимо учитывать, какими механизмами осуществляется регуляция активирования рецепторов стероидных гормонов в организме в отсутствие гормонов. Конкретные опыты показывают, что определенный стероидный гормон необязательно должен присутствовать для того, чтобы клетка экспрессировала стероидный рецепторзависимый ответ. Имеются доказательства, что рецепторы активируются и в отсутствие лигандов в физиологических условиях.

Стероидные рецепторы были интенсивно исследованы в 60—70-е годы XX века [13, 25, 63, 97]. Показано, что основным механизмом действия стероидов является связывание со свободными, высокоспецифичными внутриклеточными гормональными рецепторами, которое определяется как транскрипционное. Большая часть хорошо известных эстрогентам транскрипционных действий у млекопитающих передается через классические эстрогенные рецепторы (ЭР) — ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ , которые часто выполняют медуляторную функцию, а также ЭР $\gamma$ , недавно обнаруженный в костях [49]. Эти рецепторы входят в группу суперсемейства ядерных рецепторов, вызывающих транскрипцию. Сюда входят также рецепторы стероидных гормонов, гормонов

щитовидной железы, витамина D [70, 91]. Ядерные рецепторы эстрадиола —  $\alpha$  и  $\beta$  — функционально и генетически разные, они отличаются своими связывающими свойствами, специфичностью и имеют различные пространственно-временные типы экспрессии. Например, в мозге неокортикальный ЭР $\beta$  присутствует в течение всей жизни, тогда как ЭР $\alpha$  экспрессируется только в период неокортикальной дифференциации, что предполагает его ограниченные функциональные возможности. Оба типа рецепторов сохраняются в неактивном состоянии за счет образования комплекса с белком (hsp90) [12, 14, 43, 56, 86, 95]. Начальный этап действия эстрогенов связан с активацией рецепторов и запуском каскада внутриклеточных процессов, включающих фосфорилирование серина и тирозиновых остатков, диссоциацию ЭР от hsp, формирование рецепторного димера [79]. Эти шаги ведут к прямому взаимодействию гормонаktivированного рецепторного димера со специфическими родственными регуляторными DNA-последовательностями в промоторной области целевого гена (the estrogen response element — ERE) или с другими транскрипционными факторами регуляции генов или группы генов за счет усиления или угнетения их функций [36, 79]. Лиганд, связываясь с рецептором, вызывает конформационные изменения во взаимодействии белок—белок, происходит димеризация рецепторов. Гормонрецепторный комплекс совместно с другими корегуляторными белками и ДНК вызывает транскрипционные изменения в синтезе белка, что ведет к изменению клеточной функции и естественно к изменению физиологических ответов.

Некоторые эффекты эстрогенов не могут быть объяснены наличием ядерных ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  и предполагают существование дополнительных форм. Например, нельзя объяснить способность эстрогенов регулировать работу многих генов, не проявляющих свой эффект через ERE. P. J. Kushner и соавт. [57] показали, что ЭР не только связывают ERE в целевых генах для того, чтобы подключить коактиваторный комплекс коинтегративного белка p160, который передает стимуляцию транскрипции, но могут активировать транскрипцию через активационные белковые места, которые связывают Jun/Fos-транскрипционные факторы через активацию белка-1 (AP-1) [57]. Как объяснить механизмы, которые лежат в основе быстрых эффектов эстрогенов, проявляющиеся в секунды или минуты? Это несопоставимо с прямой транскрипцион-

ной модуляцией через классический внутриклеточный рецепторный процесс, длительность которого значительно больше, чем секунды или минуты. Например, введение альдостерона вызывает экспрессию первого гена через час [16]. С другой стороны, быстрый эффект эстрогенов можно объяснить наличием мембранно-связанного эстрогенного рецептора (ЭР), который может связываться с факторами роста и таким путем косвенно ведет к регуляции генов и транскрипционных факторов.

Существование мембранно-связанных ЭР было предметом обсуждения и дискуссий, начиная с 1977 г., когда R. Pietras и C. Szego [83] описали рецепторные места для эстрогенов на внешней поверхности изолированных эндометриальных клеток. В настоящее время уже выделены и охарактеризованы ЭР в нервных и других целевых структурах [60, 86, 87]. Возможно, что как ядерные, так и мембраносвязанные ЭР образуются в одних и тех же генах и в результате транскрипции. Однако такая точка зрения маловероятна, ввиду того что мембранно-связанные ЭР исследованы только на изолированных клетках, а не в физиологических условиях [101]. Чувствительность этих клеток к эстрадиолу характеризуется высоким коэффициентом эстрогенного связывания (кД 1,8 нМ).

Показано, что рецепторы плазматических мембран в нейронах локализованы главным образом в определенных кавернозоподобных плазматических мембранах микродомена — CLMs [50]. Они обнаружены также на плазматических мембранах большинства типов клеток, отличных от нейронов. В отличие от кавернозных CLM экспрессируют белок мембраны флотилин [18, 27, 31, 32] значительно быстрее, чем белок кавеолин, синтезирующийся в кавернах, экспрессия которых в мозге ограничивается астроцитами и микроглией. Кавернозоподобные микродомены, подобно кавернозным, обогащены холестерином, глицозолипидами, сфингомиелином и липидоподобными белками и используются в сигнальной трансдукции и перемещении липиды-белки. Некоторые белки сконцентрированы в малых кавернах, например классические мембранные рецепторы эстрадиола  $\alpha$  и  $\beta$  и их варианты [48]; рецептор тирозинкиназы, нейротропин, инсулин, эпидермальный фактор роста; слабосвязывающий нейротропиновый рецептор p75; hsp90; SRS семейства тирозинкиназы C; небольшой адаптивный белок Shc и Grb2; сигнальные трансдукторные молекулы, такие как члены MAPK-каскада (митогенактивирующей протеинкиназы), аденициклаза, протеинкиназа A, протеинкиназа C и др. В целом можно предположить, что кавернозоподобные и кавернозные домены служат функциональными сигнальными молекулами компартиментализации (отделения), модуляции и интеграции сигнальных событий на поверхности клеток [4, 77].

### Новые мембранные рецепторы эстрадиола

Несмотря на имеющиеся доказательства того, что передающие ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  могут также вести себя как рецепторы мембран плазмы, есть доказательства существования новых мембранных рецепторов, которые не являются ни ЭР $\alpha$ , ни ЭР $\beta$  [48, 50], ни

G-белоксвязанными рецепторами [51—54, 73], не связаны с классическими ядерными ЭР, отличаются структурно и проявляют специфические свойства связывания, тирозиноподобную активность, как и рецептор ростового фактора [55].

Информация о наличии новых ЭР не является новой, и их идентификация основана главным образом, на функциональных ответах на эстрадиол, модуляции активности Ca<sup>2+</sup>- и K<sup>+</sup>-каналов и активности различных трансдукторных путей. S. Das и соавт. [37] показали, что эффект катехолэстрогенов (4-гидроксиэстрадиол) на экспрессию лактоферрина матки не только передается потенциально новыми ЭР, но и что антиэстроген ICI 182, 780 блокирует этот эффект, но не в ЭР $\alpha$  нокаутированной ткани, после шока ЭР [44].

Стероидные гормоны также действуют как транскрипционные факторы и посредством взаимодействия с мембранными рецепторами — через изменение активности внутриклеточных сигнальных систем, и некоторые из этих мембранных рецепторов являются производными тех же генов, которые выполняют транскрипционные рецепторные факторы [48, 74, 77, 100].

### Лигандонезависимая активация

Каждый рецептор стероидных гормонов часто имеет более чем одно название, например эстроген/эстрадиоловый рецептор, прогестин/прогестероновый рецептор. Это определяется связыванием и активацией каждого класса стероидных гормонов. Фактически ядерные рецепторы определяются как прогестин- и эстрогенные рецепторы суперсемейства транскрипционных факторов. Считается, что связывание стероидных гормонов является одним из многочисленных путей, благодаря которому эти стероидгормональные рецепторы активируются. В 1991 г. R. Power и соавт. [84] обнаружили, что овальбумин цыпленка является промотормым, прогестинным и эстрогеновым рецептором и мог бы активироваться *in vitro* за счет активации допаминрецептора. Процесс, благодаря которому допамин и другие соединения активируют рецепторы стероидных гормонов через вторичные мессенджерные пути, обозначают как лигандонезависимая активация.

И прогестин-, и эстрогеновые рецепторы в различных типах клеток могут активироваться этими альтернативными, негормональными путями. В работах, выполненных в условиях *in vitro* и на периферических тканях, основное внимание было сфокусировано на активации эстрогенных рецепторов ростовыми факторами, такими как эпидермальный ростовой фактор и инсулиноподобный ростовой фактор (ИРФ-1). Однако лигандонезависимая активация является общей чертой рецепторов стероидных гормонов, и это доказано путем все возрастающего списка ростовых факторов, активирующих один или два вида рецепторов в различных типах клеток и тканей. Кроме факторов роста, в эту группу можно включить белковые и пептидные гормоны: инсулин [62], гонадотропин-рилизинг-гормон [38], агонисты нейротрансмиттеров — Д1/Д5-допаминергические агонисты [84] — и актива-

торы особых внутриклеточных сигнальных путей, таких, как протеинкиназа С [52, 80], протеинкиназа А [6, 89], митогенактивируемая протеинкиназа (МАРК) [55], фосфатидинозитол-3-киназа [68], циклинзависимая киназа [30]. Важно отметить, что лигандонезависимая активация есть процесс, который наблюдается *in vivo* в физиологических условиях [8, 25, 33, 55, 66]. По-видимому, имеются различные молекулярные механизмы, благодаря которым происходит лигандонезависимая активация рецепторов стероидных гормонов. Например, фосфорилирование Ser118 на ЭР $\alpha$  за счет МАРК ведет к увеличению транскрипционной активности [53]. Вероятно, фосфорилирование Ser236, который регулирует димеризацию рецептора, может также активировать некоторые из этих внутриклеточных сигнальных путей [35, 104, 108]. Более того, фосфорилирование активационной функции (АР-1) на ЭР $\beta$  может пополнить коактиватор стероидного гормона—коактиватора-1 (SRC-1) — в рецепторе эстрогена [99]. Аналогично, транскрипционная активность прогестинового рецептора может быть увеличена путем активации коактиватора [11, 88] и снижения взаимодействия с ядерным корепрессором.

#### Лигандонезависимая активация рецепторов прогестина в нервной ткани

У самок крыс и других грызунов сексуальная чувствительность формируется в ходе эстрального цикла за счет последовательного выделения эстрадиола вслед за прогестероном. При этом оба гормона влияют на специфические области мозга [49, 64, 65]. Аналогичным образом оптимальный уровень сексуальной чувствительности у овариэктомированных крыс зависит от действия прогестерона после воздействия определенной концентрации эстрадиола. При исследовании клеточных механизмов этой регуляции с использованием антагонистов прогестерона [24, 26, 64] показана абсолютная необходимость рецепторов прогестина для прогестеронстимулированного полового поведения у грызунов. Повышение уровня прогестиновых рецепторов приводит к увеличению половой активности животных, тогда как их снижение в различных модификациях — к гипочувствительности или полному отсутствию реакции на прогестерон [18, 23]. Таким образом, имеется доказательная база того, что внутриклеточные рецепторы прогестина играют важную роль в медиации поведенческих эффектов прогестерона.

Различные агонисты нейротрансмиттеров могут заменять влияние прогестерона в активации полового поведения, например, введение D1, D3 специфических агонистов допаминового рецептора в структуре мозга вызывает активацию полового поведения у мышей, предварительно получавших E [65, 94]. В основе этого эффекта лежит лигандонезависимая активация прогестиновых рецепторов. Разрушение гена прогестинового рецептора у мышей [66] блокирует стимулирующий эффект этого гормона или допаминового агониста и доказывает, что активация полового поведения за счет введения допамина включает лигандонезависимое увеличе-

ние прогестиновых рецепторов в структурах мозга. Аналогичный эффект гонадолиберина [17], про-стагландинов и оксида азота [66] также осуществляется через прогестин-рецепторно-зависимые механизмы, за счет их активации, с вовлечением в этот процесс протеинкиназы А и протеинкиназы G. Эффект многих физиологически активных соединений через вторичную систему мессенджеров на половое поведение впервые был показан Р. Whalen и соавт. [105], через циклическую ГМФ и цАМФ С. Beuer и соавт. [17]. В дальнейшем эти факты были подтверждены в отношении прогестиновых рецепторов в общем сигнальном пути [25]. Более того, дофамин и цАМФ также могут активировать прогестиновые рецепторы. Таким образом, формирование полового поведения осуществляется как за счет прогестерона, так и лигандонезависимой активации [9, 66].

Лигандонезависимая активация прогестиновых рецепторов играет важную роль в регуляции женского полового поведения за счет афферентных путей в момент спаривания. Если же овариэктомированных крыс, получавших эстрадиол, подсаживали к самцам на 15 мин, а затем отсаживали, их половая активность была повышена в течение нескольких часов, т. е. ответ не зависит от секреции прогестерона яичниками или надпочечниками [3]. Обработка антагонистами прогестина перед посадкой к самцу полностью устраняет этот ответ [8]. Эти данные позволяют предположить, что внешняя стимуляция (например, спаривание) усиливает половое поведение за счет лигандонезависимой активации прогестиновых рецепторов. Более того, можно предположить, что, кроме активации нейротрансмиттерными агонистами, нейрональные прогестиновые рецепторы могут подвергаться лигандонезависимой активации физиологическими стимуляциями.

Интересно, что нейрональная экспрессия начального белка в ответ на генитальную стимуляцию также блокировалась антагонистами прогестерона [23, 47], позволяя тем самым предположить, что в некоторых нейронах, содержащих прогестиновые рецепторы, ответы непосредственных ранних генов на афферентный вход осуществляются за счет лигандонезависимой активации прогестиновых рецепторов.

Лигандонезависимая активация нейрональных прогестиновых рецепторов отмечена не только во время стимуляции полового поведения, но и в период регуляции овуляции в ходе цикла у крыс и мышей [59]. Блокада прогестиновых рецепторов и ингибция их синтеза в антеро- и перивентрикулярных областях тормозят эффекты эстрадиола на секрецию гонадолиберина [29, 59]. В этом случае афферентная стимуляция, которая активирует прогестиновые рецепторы, предполагает эндогенную циркадную, нервную последовательность для преовуляторного выброса гонадотропинов.

В связи с этим следует обратить внимание на наличие синтеза стероидных гормонов в мозге. Хорошо известно о синтезе прогестерона в нервной системе [90], а также о вероятности синтеза рецепторов прогестина и возможной регуляторной роли в этом процессе эстрогенов [71].

Лигандонезависимая активация эстрогенных рецепторов в нервной ткани не ограничивается рецепторами прогестиннов. Во многих типах тканей и клеток, включая мозг, эстрогенные рецепторы могут активироваться лигандонезависимым путем. В опытах на трансгенных мышах показано, что пик трансгенной экспрессии следовал за повышенным выбросом эстрадиола в стадии проэструса в матке, яичниках, гипоталамусе и печени. В других тканях (кости и некоторые структуры мозга) эстроген-рецепторзависимую экспрессию наблюдали в период, предшествующий увеличенной секреции эстрогенов. Антагонисты эстрогенов блокировали как эстрогеннезависимые трансгенные ответы, так и ответы, наблюдаемые в отсутствие эстрадиола, тем самым позволяя допустить мысль о том, что активация трансгена является эстроген-рецепторзависимой, но не эстрогензависимой [33]. Можно предположить, что рецепторы эстрогенов, в том числе и в мозге, активируются за счет других факторов, нежели эстрадиол, подтверждая мысль о том, что путь лигандонезависимой активации может вызвать активацию других рецепторов.

Существует и другая ситуация, при которой лигандонезависимая активация стероидных рецепторов может рассматриваться в системе взаимодействия между нейротрансмиттерами и/или ростовыми факторами и внутриклеточными рецепторами стероидных гормонов [28]. В серии исследований L. Garcia-Segura и соавт. [45, 81] показана роль эстрогенов в регуляции концентрации рецепторов для инсулинового ростового фактора (ИРФ) в некоторых областях мозга и что оба вида эстрадиоловых рецепторов коэкспрессируются с ИРФ в нейронах и/или глии во многих областях мозга. Влияние ИРФ на нейрогенез блокировали введением антагонистов эстрогенов или олигонуклеотидами, которые вызывают потерю чувствительности эстрогенных рецепторов [39]. Аналогично, нейродегенерация гипоталамических нейронов введением каиновой кислоты может быть предотвращена введением ИРФ или эстрадиола, тем самым подтверждая мысль о том, что эстрогенные рецепторы являются передатчиками эффекта ИРФ и могут рассматриваться как часть лигандонезависимой активации [69]. Другой ростовой фактор — эпидермальный фактор роста (ЭРФ) — активирует половое поведение в отсутствие эстрогенов [5], хотя нужны еще дополнительные исследования, которые бы помогли связать активацию эстрогенных рецепторов в мозге с усилением сексуальной активности.

#### Регуляция концентрации стероидных рецепторов за счет афферентных и эфферентных влияний

Известно, что отдельные нейротрансмиттеры и афферентные входы могут изменять концентрацию отдельных стероидов в различных областях мозга [25]. Например, норадренергические транsmиттеры регулируют концентрацию прогестиннов, эстрогенов [23], а мускариновые рецепторы определяют концентрацию эстрогенных рецепторов [58]. Удаление обонятельных луковиц увеличивает концентрацию эстрогенных рецепторов в амигдале, перерезка некоторых афферентов в гипоталамусе уве-

личивает концентрацию эстрогеновых рецепторов в гипоталамусе. Изменение социальных условий влияет на количество рецепторов в преоптической области самок [34]. Подсадка помета матери увеличивает концентрацию эстрогенных рецепторов в некоторых нейроанатомических областях мозга [41]. Очень мало известно о клеточных механизмах, благодаря которым осуществляется регуляция рецепторов стероидных гормонов в каждой из этих ситуаций.

Имеются данные о том, что концентрация эстрогенных рецепторов в некоторых спинальных мотонейронах зависит от активности эфферентной нервной системы, например, аксотомия или блокада аксонального транспорта в нейронах спинальных ядер — бульбокавернозис — снижает концентрацию андрогенных рецепторов в ядрах [3]. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что в ряде ситуаций афферентные входы регулируют концентрацию нейрональных стероидных гормонов и подтверждают идею о влиянии нейротрансмиттеров на гормональную стероидную рецепцию [106].

Передают ли рецепторы стероидных гормонов эффекты стероидных гормонов?

Тот факт, что во многих ситуациях нейротрансмиттеры и внешние стимулы регулируют концентрацию рецепторов стероидных гормонов и многие внутриклеточные сигнальные пути способны активировать рецепторы стероидных гормонов, позволяет предположить, что нейротрансмиттеры или внешние факторы стимулируют транскрипционную активность нейрональных стероидных гормонов в ряде физиологических ситуаций.

Является ли активация рецепторов к половым гормонам стимулирующим сигналом для выброса гормона во время овуляции у рефлекторно-овулирующих животных, как необходимо нейрональный сигнал для секреции гонадотропин-рилизинг-гормона у спонтанно-овулирующих животных [57, 75]? Имеет ли место активация рецепторов стероидных гормонов под влиянием различных нейротрансмиттеров дофамина [61], лежащая в основе гормоннезависимой индукции материнского поведения? Очень часто нейроэндокринный ответ связывают с рецепторами эстрогенов [61]. Является ли устойчивым андрогензависимое копуляторное поведение после кастрации? Устойчива ли лигандонезависимая активация рецепторов стероидных гормонов под влиянием социальных стимулов? Будут ли другие ответные реакции, например системные, в которых нейрональные эстроген- или прогестинные рецепторы опосредуют эффекты эстрогенов или прогестиннов, регулироваться или нейротрансмиттерами, или стимулами окружающей среды?

Возможное влияние рецепторов стероидных гормонов на расстройства половой системы (агрессивное поведение, депрессию и умственные способности) является ограниченной ситуацией, где мы можем рассматривать потенциальное влияние нейротрансмиттеров и других факторов на лигандонезависимую стероидрецепторную активацию. Об этом свидетельствуют данные, когда введение ингибитора допамингидроксилазы увеличивает

концентрацию как прогестинных, так и эстрогенных рецепторов [19, 20], связанных с ядрами клеток. Тесная связь рецепторов с ядрами может рассматриваться как аналог активации. Вначале этому трудно было поверить, так как этот факт отмечен без лиганда. Возможно, что повышенный уровень дофамина в гипоталамусе [21] является вторичным по отношению к торможению синтеза норэпинефрина и активирует рецепторы стероидных гормонов лигандонезависимым способом.

В ближайшее время, когда исследователи будут думать о рецепторах стероидных гормонов как о транскрипционных регуляторах, которые работают только с лигандами, будут обнаружены новые трансмиттеры и стимуляторы окружающей среды, которые активируют их.

Возникает вопрос: если рецепторы стероидных гормонов активируются за счет циркулирующих гормонов, то почему они активируются за счет афферентных входов от нейротрансмиттеров и других факторов? Ответ таков: это может происходить как из адаптивной, так и из эволюционной перспективы. Адаптационный процесс имеет место в случае негормональных факторов-нейротрансмиттеров — для тонкой настройки и, возможно, в особых случаях, когда происходит экспрессия особых стероидных рецепторов, зависимых от нейрональных и поведенческих ответов, например при спаривании, когда у самцов повышается сексуальная чувствительность. Н. Escriva и соавт. [42] показали, что ядерные (транскрипционные факторы) рецепторы приобрели свои лигандосвязывающие способности в ходе эволюции. В этом нет ничего удивительного — рецепторы активируются множественными путями, и только один из них связывает родственный лиганд. Первыми у позвоночных обнаружены рецепторы к эстрогенам, а затем к прогестинам. Потеря чувствительности к антиэстрогенам (ICI), так же как и блокада транскрипции и трансляции, является особенностью влияния эстрогенов на мембранные рецепторы нервных и ненервных целевых тканей, которые не связываются с классическими ЭР [26]. Другие исследования подтверждают наличие новых, антиэстрогеннечувствительных мембранных ЭР при быстром и так называемом негеномном пути действия на мозг [22, 66]. Например, 17-эстрадиолвызывающая потенциация кайнатыванного тока может быть блокирована антиэстрогеном ICI 182.780 в изолированных гипокампальных катехоламинергических нейронах как интактных, так и нокаутированных мышей (ERKO) [67]. Аналогично, высокосвязывающие эстрогенные места в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и 17 $\alpha$ - и 17 $\beta$ -эстрадиолаактивация семейства MAPK, нокаутированные рецепторы в неокортикальных эксплантатах не блокировались антиэстрогенным препаратом [22]. Возникает вопрос: неспособность блокировать антиэстрогенным препаратом — результат неспецифического мембранного эффекта или особенность новых рецепторов плазмы? Более того, блокада антиэстрогенами не может быть универсальным ответом классических мембранных ЭР. Когда антиэстроген снижал экспрессию ЭР $\alpha$  в семенниках крыс и их афферентных протоках, он не влиял на тестикулярные ЭР $\beta$  [6]. С другой сто-

роны, было показано, что эстрогенная активация цАМФ и эстрогеносредованная нейропротекция против  $\beta$ -амилоидной токсичности были полностью блокированы антиэстрогеном [17]. Можно предположить, что эти процессы осуществляются через ЭР-механизм и в обоих случаях клеточные линии были переданы через ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ , которые могли быть специфично блокированы антиэстрогенным препаратом.

### Вновь обнаруженные рецепторы (ЭР-Х)

В дополнение к имеющемуся комплексу ЭР недавно был идентифицирован новый, уникальный плазмемно-мембранно-связывающий родственный ЭР, который не является ни ЭР $\alpha$ , ни ЭР $\beta$ . Он и был обозначен как ЭР-Х [96]. ЭР-Х участвует в регуляции онтогенеза и преобладает в чистых CLMs неокортикальной плазмемной мембраны и у 7-дневных мышей линии  $\alpha$ ERKO [78].

Его недавно идентифицировали в неокортексе, гипоталамусе, мозжечке и легких у плодов обезьян. Мол. масса ЭР-Х 62—63 кД — у крыс, мышей и обезьян отличается от мол. массы ЭР $\alpha$  (67 кД) и ЭР $\beta$  (54—60 и 64 кД). ЭР-Х с мол. массой 62 кД выявлены у неполовозрелых животных, тогда как ЭР-Х с мол. массой 64 кД — у взрослых. ЭР-Х связывает эстрадиол, меченный H-3, с очень высоким сродством, но со связывающими свойствами и лигандной специфичностью, совершенно отличной от ЭР $\alpha$ . Однако ЭР $\alpha$  и ЭР-Х могут быть идентифицированы одними и теми же антителами к ЭР $\alpha$  LBD, хотя и в различной концентрации.

ЭР-Х есть рецептор, который передает активность 17 $\alpha$ - и 17 $\beta$ -эстрадиола на MAPK-нокаутированные неокортикальные эксплантаты в онтогенезе, тогда как ЭР $\alpha$ - и ЭР $\beta$ -селективные лиганды не повышают активацию MAPK-нокаутированных. Несмотря на то что и 17 $\alpha$ -, и 17 $\beta$ -эстрадиолы связывают ЭР-Х, 17 $\alpha$ -эстрадиол, по-видимому, является эндогенным лигандом ЭР-Х и активирует систему MAPK-нокаутированных. Значительно более высокий уровень 17 $\beta$ -эстрадиола необходим для активации неокортекса. Многие характеристики ЭР-Х полностью отличаются от характеристик рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$ . Например, ассоциация ЭР-Х с hsp90 является абсолютно необходимой для активации эстрадиолом системы MAPK-нокаут [92], и наоборот, связь с hsp90 необходимо сохранить ЭР $\alpha$  в неактивном состоянии [14, 82]. В исследованиях J. Setalo [92] показано, что ЭР-Х имеет черты G-протеинсвязанного рецептора. Все вышеприведенные данные позволяют предположить, что ЭР-Х не является альтернативным слайсинговым вариантом ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ , а может быть новым геном.

### Другие мембранные эстрогенрецепторные белки

Другие родственные эстрогенсвязывающие белки были идентифицированы в мозге. Они включают идентификацию ЭР с мол. массой 112—116 кД в коре головного мозга взрослых особей, уровень которых меняется с возрастом или под действием гормональных препаратов, но какую они выполняют функцию, неизвестно [7]. V. Ramirez и соавт.

[85] идентифицировали три типа связывающих белков на мембране: 1) белок с мол. массой 37 кД с 100% гомологичностью с глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой [51]; 2) белок с мол. массой 55 кД, идентифицированный как  $\beta$ -тубулин, связывание которого полностью вытеснялось 17 $\beta$ -эстрадиолом в концентрации  $10^{-7}$  М [85]; 3) белок с мол. массой 23 кД, идентифицированный как олигомуцинчувствительный белок [107]. Роль их в эстрогенмедиации неизвестна. Кроме того, был идентифицирован амилотриптин продукт с мол. массой 46 кД такой же длины, как ЭР $\alpha$ , в плазмемной мембране, цитозоле, ядрах ненервных клеток [7] и, возможно, в мозге. Эти белки модулируют мембранопусковые эффекты эстрогенов, включая эндотелиальный синтез окиси азота более активно, чем ЭР $\alpha$ .

Недавно в мозге и других тканях был идентифицирован гетеродимергический эстрогенсвязывающий белок, названный как родственный ЭР (pER), с мол. массой 81–84 кД [97]. Он был локализован на плазмемных и ядерных мембранах некоторых клеток. Он связывает 17 $\beta$ -эстрадиол, но не связывает другие натуральные стероиды, синтетические эстрогены или антиэстрогены. Иммунореактивно pER не определяются в репродуктивных органах, за исключением яичников, но определяются в мозге, мышцах, сосудах, сетчатке, опухолях молочной железы.

#### Световая микроскопия и структурная локализация мембранных рецепторов

Специфическое связывание эстрогенов в мембране плазмы мозга впервые было показано на мембране синапсов [23]. В дальнейшем, в многочисленных исследованиях на гиппокампе и гипоталамусе, были подтверждены плазмемная и цитозольная локализация ЭР $\alpha$  иммунологически как в световом, так и в электронном микроскопировании [23, 72, 98, 102, 103]. ЭР $\alpha$ -меченые профили были обнаружены в немиелинизированных нейронах, аксональных терминалях, содержащих многочисленные небольшие синаптические везикулы, дендритные шипики и астроглиальные окончания. В дендритных шипиках основная часть ЭР $\alpha$  реактивности была обнаружена в цитоплазматических областях головки шипика и интерпретировалась как эстрадиоловые рецепторы  $\alpha$  плазмемной мембраны [23, 72, 98].

#### Заключение

Природа включения рецепторов в быстрое действие эстрогенов остается малоизученной. Возможно, имеются различные дополнительные мембранные рецепторы к эстрогенам в мозге, не связанные с ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ , аналогичные катехоламинергическим рецепторам  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [74] и мембранным рецепторам спермы с мол. массой 29 кД [98]. Это связано с тем, что, помимо хорошо установленного организационного влияния и активационного действия на репродуктивную нейроэндокринную функцию, эстрогены проявляют разнообразное действие на познавательные функции, механизмы боли, тонкие двигательные

функции, создание хорошего настроения, регуляцию температуры и сна. Эстрогены проявляют нейротекторное действие при болезни Паркинсона и Альцгеймера, множественном склерозе, депрессии, шизофрении, инсульте.

Дополнительные мембранные рецепторы в нервных тканях могут варьировать в различных областях мозга, клеточных фенотипах [40], стадиях развития мозга. Возможно, придется пересмотреть взгляды на механизм действия эстрогенов в ходе онтогенеза в эстрогенчувствительных тканях, отличный от действия только через ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. // Успехи физиол. наук. — 2005. — Т. 36, № 1. — С. 54–67.
2. Розен В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М., 1981.
3. Al Shamma H. A., Arnold A. P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 1521–1526.
4. Anderson R. G. // Annu. Rev. Biochem. — 1998. — Vol. 67. — P. 199–225.
5. Apostolakis E. M. et al. // Mol. Endocrinol. — 2000. — Vol. 14. — P. 1086–1098.
6. Aronica S. M. et al. // Mol. Endocrinol. — 1993. — Vol. 7. — P. 743–752.
7. Asaithambi A., Mukherjee S., Thakur M. K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 231. — P. 683–685.
8. Auger A. P., Moffatt C. A., Blaustein J. D. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 511–514.
9. Auger A. P., LaRiccia L. M., Moffatt C. A., Blaustein J. D. // Horm. Behav. — 2000. — Vol. 37. — P. 135–144.
10. Azcoitia I., Sierra A., Garcia-Segura L. M. // J. Neurosci. Res. — 1999. — Vol. 58. — P. 815–822.
11. Bai W. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 10457–10463.
12. Baldi E. et al. // Mol. Cell Endocrinol. — 2000. — Vol. 161. — P. 31–35.
13. Baulieu E. E. // J. A. M. A. — 1975. — Vol. 234. — P. 404–409.
14. Beato M. // Cell. — 1989. — Vol. 56. — P. 335–344.
15. Behl C. // Nat. Rev. Neurosci. — 2002. — Vol. 3. — P. 433–442.
16. Benten W. P. et al. // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 1669–1677.
17. Beyer C., Pawlak J., Karolczak M. // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 87. — P. 545–550.
18. Bickel P. E. et al. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 13793–13802.
19. Blaustein J. D. // Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 42. — P. 44–50.
20. Blaustein J. D. // Brain Res. — 1986. — Vol. 325. — P. 89–98.
21. Blaustein J. D., Braun T. J., McElroy J. F. // Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 43. — P. 143–149.
22. Blaustein J. D., Olster D. H. // Advances in Comparative and Environmental Physiology. Molecular and Cellular Bases of Social Behavior in Vertebrates / Ed. J. Balthazart. — Berlin, 1989. — Vol. 3. — P. 31–104.
23. Blaustein J. D. // Endocrinology. — 1992. — Vol. 31. — P. 1336–1342.
24. Blaustein J. D., Greco B. // J. Neuroendocrinol. — 2002. — Vol. 14. — P. 109–115.
25. Blaustein J. D. // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145, N 3. — P. 1075–1081.
26. Brown N. J., Braustein J. D. // Brain Res. — 1984. — Vol. 301. — P. 343–349.
27. Cameron P. L., Ruffin J. W., Bollag R. et al. // J. Neurosci. — 1997. — Vol. 17. — P. 9520–9535.
28. Cardona-Gomez G. P., Mendez P., DonCarlos et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2003. — Vol. 83. — P. 211–217.
29. Chappell P. E., Levine J. E. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 1477–1485.
30. Cenni B., Picard D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 10. — P. 41–46.
31. Chen D. S., Pace P. E., Combes R. C., All S. // Mol. Cell Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 1002–1015.

32. *Chu H. P., Morales J. C., Etgen A. M.* // *J. Neuroendocrinol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 107–113.
33. *Ciana P. et al.* // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 19. — P. 82–86.
34. *Cohen-Parsons M., Carter C. S.* // *Physiol. Behav.* — 1988. — Vol. 42. — P. 191–197.
35. *Coleman K. M., Smith C. L.* // *Front Biosci.* — 2001. — Vol. 6. — P. D1379–D1391.
36. *Cowley S. M., Hoare S., Mosselman S., Parker M. G.* // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 19858–19862.
37. *Das S. K. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 12786–12791.
38. *Demay F. et al.* // *Endocrinology.* — 1001. — Vol. 142. — P. 3340–3347.
39. *Duenas M., Torres-Aleman I., Naftolin F., Garcia-Segura L. M.* // *Neuroscienc.* — 1996. — Vol. 74. — P. 531–539.
40. *Dupont S. et al.* // *Development.* — 2000. — Vol. 127. — P. 4277–4291.
41. *Ehret G., Buckenmaier J.* // *J. Physiol.* — 1994. — Vol. 88. — P. 315–329.
42. *Escriva H., Delaunay F., Laudet V.* // *Bioessays.* — 2000. — Vol. 22. — P. 717–727.
43. *Evans R. M.* // *Science.* — 1988. — Vol. 240. — P. 889–895.
44. *Fitzpatrick J. L. et al.* // *J. Neurochem.* — 2002. — Vol. 82. — P. 674–682.
45. *Garcia-Segura L. M., Azcoitia I., Don Carlos L. L.* // *Progr. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63. — P. 29–60.
46. *Gorski J., Toft D., Shyamala G. et al.* // *Recent Prog. Horm. Res.* — 1968. — Vol. 24. — P. 45–80.
47. *Greengard P., Allen P. B., Nairn A. C.* // *Neuron.* — 1999. — Vol. 23. — P. 435–447.
48. *Gu Q., Korach K. S., Moss R. L.* // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140. — P. 660–666.
49. *Hawkins M. D. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 10751–10756.
50. *Huang C. S. et al.* // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 36707–36714.
51. *Joe I., Ramirez V. D.* // *Steroids.* — 2001. — Vol. 66. — P. 529–538.
52. *Joel P. B., Traish A. M., Lannigan D. A.* // *Mol. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 9. — P. 1041–1052.
53. *Kato S. et al.* // *Genes Cells.* — 2000. — Vol. 5. — P. 593–601.
54. *Kelly M. J., Levin E. R.* // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 12. — P. 152–156.
55. *Klotz D. M. et al.* // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 8531–8537.
56. *Kuiper G. G. et al.* // *Endocrinology.* — 1997. — Vol. 138. — P. 863–870.
57. *Kushner P. J. et al.* // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 74. — P. 311–317.
58. *Lauber A., Whalen R. E.* // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 443. — P. 21–26.
59. *Levin E. R.* // *Steroids.* — 2002. — Vol. 67. — P. 471–475.
60. *Lindberg M. K. et al.* // *Mol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 203–208.
61. *Lonstein J. S. et al.* // *Brain Res.* — 2003. — Vol. 970. — P. 149–158.
62. *Ma Z. Q. et al.* // *Mol. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 8. — P. 910–918.
63. *McEwen B. S.* // *Recent Prog. Horm. Res.* — 2002. — Vol. 57. — P. 357–384.
64. *Mani S. K. et al.* // *Science.* — 1994. — Vol. 265. — P. 1246–1249.
65. *Mani S. K. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 6468–6472.
66. *Mani S. K., Blaustein J. D., O'Malley B. W.* // *Horm. Behav.* — 1997. — Vol. 31. — P. 244–255.
67. *Mani S. K., O'Malley B. W.* // *Hormones. Brain and Behavior* / Eds D. W. Pfaff et al. — Amsterdam, 2002. — Vol. 3. — P. 643–682.
68. *Martin M. B. et al.* // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 4503–4511.
69. *Mendes P., Azcoitia J., Garcia-Segura L. M.* // *Brain Res. Mol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 170–176.
70. *Mermelstein P. G., Becker J. B., Surmeier D. J.* // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16. — P. 595–604.
71. *Micevych P. et al.* // *Neuroendocrinology.* — 2003. — Vol. 78. — P. 29–35.
72. *Milner T. A. et al.* // *J. Comp. Neurol.* 2001. — Vol. 429. — P. 355–371.
73. *Moss R. L., Gu Q.* // *Steroids.* — 1999. — Vol. 64. — P. 14–21.
74. *Nadal A. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 11603–11608.
75. *O'Malley B. W.* // *Steroids.* — 1995. — Vol. 60. — P. 490–498.
76. *Oiu J. et al.* // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 9529–9540.
77. *Okamoto T. et al.* // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 5419–5422.
78. *Okivera C. A. et al.* // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 75.
79. *Parker M. G.* // *Vitam. Horm.* — 1995. — Vol. 23. — P. 267–287.
80. *Patrone C. et al.* // *Mol. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 10. — P. 499–507.
81. *Perez-Martin M. et al.* // *Eur. J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 18. — P. 923–930.
82. *Picard D. et al.* // *Nature.* — 1990. — Vol. 348. — P. 1666–1688.
83. *Pietras R. J., Szego C. M.* // *Nature.* — 1977. — Vol. 265. — P. 69–72.
84. *Power R. F. et al.* // *Science.* — 1991. — Vol. 254. — P. 1636–1639.
85. *Ramirez V. D., Kipp J. L., Joe I.* // *Brain Res. Rev.* — 2001. — Vol. 37. — P. 141–152.
86. *Razandi M., Pedram A., Greene G. L., Levin E. R.* // *Mol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 13. — P. 307–319.
87. *Razandi M. et al.* // *Mol. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 100–115.
88. *Rowan B. G., Garrison N., Weigel N. L., O'Malley B. W.* // *Mol. Cell. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 8720–8730.
89. *Schreihofe D. A., Resnick E. M., Lin V. Y., Shupnik M. A.* // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 3361–3368.
90. *Schumacher M. et al.* // *J. Neurocytol.* — 2000. — Vol. 29. — P. 307–326.
91. *Segars J. H., Driggers P. H.* // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 13. — P. 349–354.
92. *Setalo Jr. G., Singh M., Guan X., Toran-Allerand C. D.* // *J. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 50. — P. 1–12.
93. *Sherwin B. B.* // *Endocr. Rev.* — 2003. — Vol. 24. — P. 133–151.
94. *Singh M. et al.* // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1694–1700.
95. *Sukovich D. A., Mukherjee R., Menfeld P. A.* // *Mol. Cell. Biol.* — 1994. — Vol. 14. — P. 7134–7143.
96. *Toran-Allerand C. D. et al.* // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 8391–8401.
97. *Toran-Allerand C. D.* // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 1068–1074.
98. *Towart L. A. et al.* // *J. Comp. Neurol.* — 2003. — Vol. 463. — P. 390–401.
99. *Tremblay G. B., Tremblay A., Labrie F., Gugiere V.* // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 877–881.
100. *Vasudevan N., Kow L. M., Pfaff D. W.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 12267–12271.
101. *Wade C. B., Dorsa D. M.* // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144. — P. 832–838.
102. *Watson C. S., Cambell C. H., Gametchu B.* // *Exp. Physiol.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1013–1022.
103. *Watson C. S., Norflee A. M., Pappas T. S., Gametchu B.* // *Steroids.* — 1999. — Vol. 64. — P. 5–13.
104. *Weigel N. L., Zhang Y. X.* // *J. Mol. Med.* — 1998. — Vol. 76. — P. 469–479.
105. *Whalen R. E., Lauber A. N.* // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1986. — Vol. 10. — P. 47–53.
106. *Yang L. Y., Arnold A. P.* // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 852. — P. 127–139.
107. *Zheng J., Ramirez V. D.* // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1999. — Vol. 68. — P. 65–75.
108. *Zwijsen R. M. L. et al.* // *Genes Dev.* — 1998. — Vol. 12. — P. 3488–3498.

© И. М. ЯСИНСКАЯ, В. В. СУМБАЕВ, 2006

УДК 577.151.08

И. М. Ясинская, В. В. Сумбаев

## УНИВЕРСАЛЬНАЯ И КОМПЛЕКСНАЯ ЭНЗИМОЛОГИЯ АРОМАТАЗЫ

Кафедра биохимии Одесского национального университета им. И. И. Мечникова

**Структурная организация ароматазы и ее положение в Международной классификации ферментов**

Цитохром P-450-ароматаза (цитохром P-450 XIXA1, КФ 1.14.14.1) является ключевым ферментом биосинтеза эстрогенов. Это единственный фермент, катализирующий процессы, приводящие к ароматизации первого кольца стероидного ядра, и, следовательно, дающий начало эстрогенам — эстрону, эстрадиолу и эстриолу. Другие эстрогены — эстриол, эквилин и эквиленин — образуются главным образом путем гидроксирования или дегидрирования эстрадиола, поэтому ароматазу можно считать единственным ферментом, лимитирующим образование эстрогенов.

Биосинтез эстрогенов осуществляется в различных органах и тканях большинства позвоночных обоего пола [1]. У самок позвоночных и у женщин эстрогены синтезируются главным образом в яичниках (клетки зернистого слоя фолликулярного эпителия) [2], а также в жировой ткани, эндометрии матки, головном мозге (миндалевидное тело, преоптический отдел, гипоталамус), плаценте, корковом веществе надпочечников, в фибробластах кожи, мышцах и клетках костной ткани [3–7]. У самцов позвоночных и у мужчин синтез эстрогенов имеет место в жировой ткани, головном мозге (в тех же отделах, что и у самок позвоночных и женщин), семенниках (в клетках Лейдига и в клетках Сертоли), корковом веществе надпочечников, фибробластах кожи, мышцах и клетках костной ткани [3–6, 8, 9].

Эстрогены синтезируются из андрогенов. Превращению подвергаются андростендион, тестостерон и реже — их 16-гидроксипроизводные [10]. Андростендион превращается в эстрон, тестостерон — в эстрадиол, а их 16-гидроксипроизводные — в 16-оксистерон и эстриол соответственно [11].

Несмотря на то что в яичниках каталитическому действию ароматазы подвергается главным образом тестостерон, основным ее субстратом в организме в целом является андростендион. Это обуславливает преимущественное экстрагонадное образование эстрона, который затем может быть восстановлен в более мощный эстроген — эстрадиол — при участии 17-гидроксистероиддегидрогеназы. Ароматаза гидроксилирует субстрат в положении 19 (трижды) и в положении 2 (однократно), что приводит к отщеплению 19-го углеродного атома, сопровождающемуся ароматизацией первого кольца стероидного ядра [10, 12–23].

Схема, обобщающая ароматазную реакцию и биосинтез эстрогенов, представлена на рис. 1.

Мол. масса фермента составляет 55 кД [24]. Гем в структуре ароматазы удерживается тиоловыми

группами остатков цистеина, т. е. является тиолсвязанным [25, 26]. Пятый координационный лиганд геминового железа, обуславливающий максимум светопоглощения гемопротеида (450 нм), является тиолатным анионом в составе консервативного цистеина 437, находящегося в гемсвязывающей области ароматазы [27]. При разрушении фермента он, как и все изоформы цитохрома P-450, превращается в цитохром P-420 (максимум светопоглощения 420 нм). Превращение фермента из формы P-450 в форму P-420 является первой стадией его распада. Переход цитохрома P-450 в цитохром P-420 обусловлен замещением тиолатного аниона имидазольной группой гистидина, в результате которого фермент утрачивает каталитическую активность [28].

Ароматаза, как и другие изоформы цитохрома P-450, является гемопротеидом. В настоящее время известно, что аминокислотная последовательность изученных изоформ идентична примерно на 20% [28, 29]. Кристаллографические исследования большого количества изоформ цитохрома P-450 показали, что, несмотря на такую варибельность, общая топография и конформация ферментов данного суперсемейства сходны. Наибольшее сходство наблюдается в структуре участка апофермента, ответственного за связывание гема, что обуславливает общность механизма транспорта электронов и протонов, а также активации кислорода для всех изоформ цитохрома P-450 [30]. Установлено, что аминокислотная последовательность ароматазы примерно на 30% гомологична по отношению к другим изоформам цитохрома P-450, а с ферментами данной группы, участвующими в стероидогенезе, она сходна всего на 17,9–23,5% [31]. Данная гомология распространяется именно на гемсвязывающий регион фермента [32].

Ароматаза является мономерным мембраносвязанным ферментом, как и все эукариотические изоформы цитохрома P-450 [33]. Наиболее охарактеризованной является ароматаза лошади и человека. Фермент состоит из 503 аминокислотных остатков [34–36] и имеет атипичный N-конец по сравнению с другими микросомальными изоформами цитохрома P-450. Микросомальные изоформы цитохрома P-450 характеризуются гидрофобным N-концом, выполняющим функцию "закоренения" фермента на мембране, в то время как у ароматазы гидрофобным является только субдомен С в составе N-конца. Ему предшествует более гидрофильный субдомен В, что нетипично для других микросомальных изоформ цитохрома P-450. Субдомен В в структуре N-конца ароматазы содержит последовательности, способные формировать амфифильную спираль. Субдомен С непосредственно входит в мембрану, в то время как субдомен В, со-

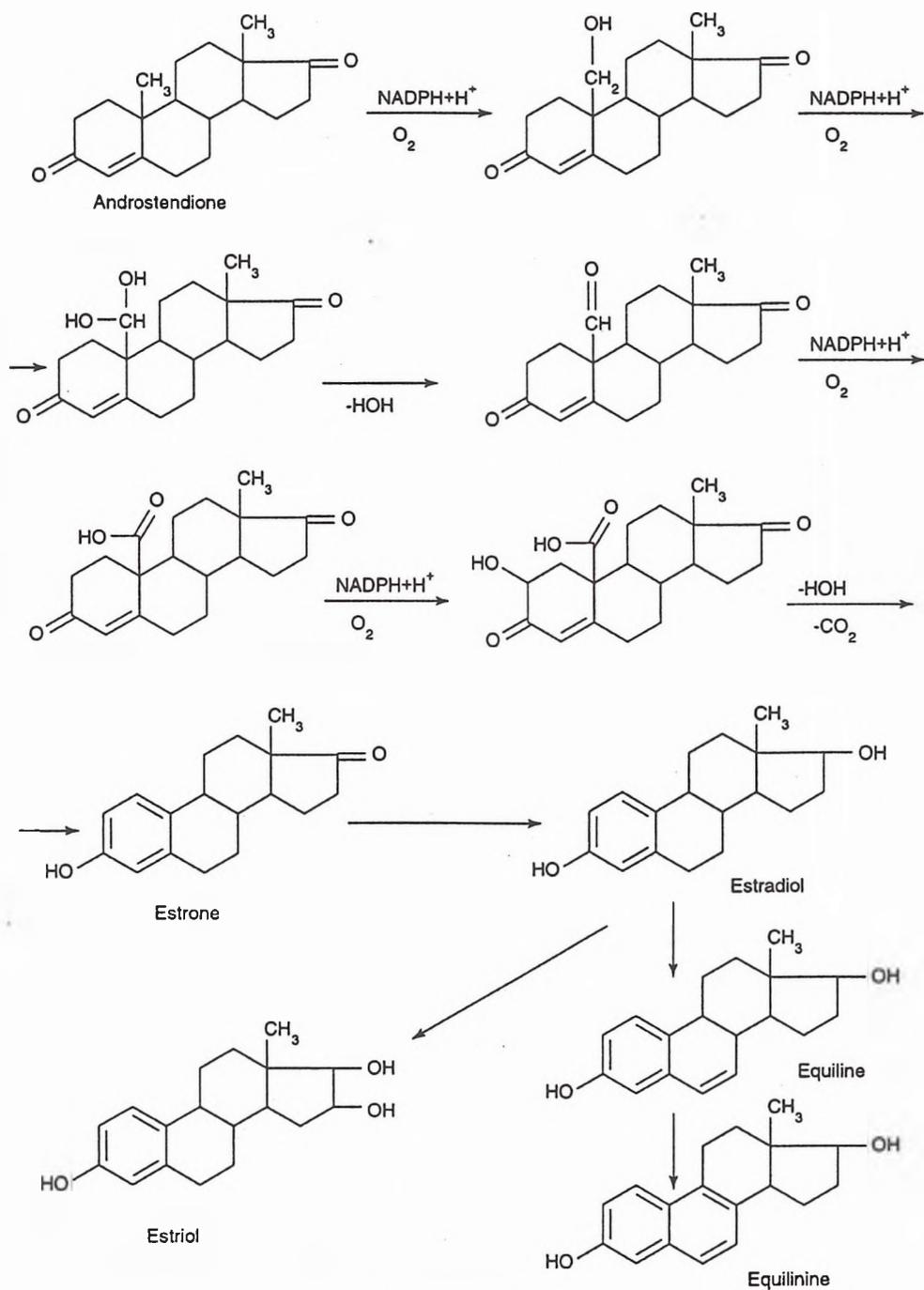


Рис. 1. Ароматазная реакция и биосинтез эстрогенов.

держаций два кислых аминокислотных остатка, препятствует дальнейшему вхождению фермента в мембрану и "заякоривает" его [37].

Следует отметить, что ароматаза форели содержит в своем N-конце 19 дополнительных аминокислотных остатков, формирующих субдомен А, который в целом гидрофобен. Однако из-за наличия в данном субдоме аргинина в положении 10 он может лишь частично внедряться в мембрану [37]. Положение субдоменов N-конца ароматазы (включая субдомен А) в мембране показано на рис. 2.

Исследование структурной организации ароматазы представляет особый интерес, так как играет первостепенную роль в поиске высокоспецифич-

ных ингибиторов данного фермента, что необходимо для химиотерапии эстрогензависимых злокачественных новообразований.

Наиболее приемлемым путем выявления новых ингибиторов ароматазы человека *in vitro* является скрининг химических соединений, основанный на данных о структуре субстрата, а также на сравнительном анализе их воздействия на ароматазу, выделенную из источников животного происхождения. Дизайн наиболее специфичных и используемых в медицинской практике ингибиторов ароматазы можно улучшить при наличии исчерпывающих данных о структуре ее активного центра. В связи с этим моделирование данной части аромата-

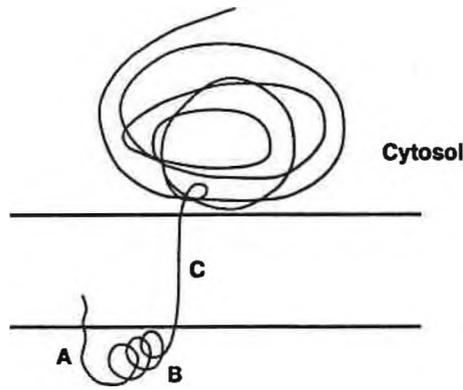


Рис. 2. "Заякоривание" ароматазы на микросомальной мембране.

тазной молекулы, равно как и всего белка в целом, является необходимым [34].

Данные о структуре ароматазы были получены во многом благодаря сравнительному анализу с растворимыми бактериальными цитохромами — цитохромом P-450camphor (P-450cam), выделенным из *Pseudomonas putida*, цитохромом P-450BM-3, полученным из *Bacillus megaterium*,  $\alpha$ -терпеноловым цитохромом P-450 *Pseudomonas putida* (P-450terp) и цитохромом P-450, конвертирующим эритромицин F (P-450eryF) *Saccharopolyspora erythraea*, которые были получены в кристаллическом виде и хорошо охарактеризованы [38–42]. Главной основой для построения структурной модели ароматазы служил цитохром P-450BM-3 [18].

Теоретическая молекулярная модель ароматазы была предложена S. Graham-Logence и соавт. [18]. С использованием координатных систем были рассчитаны расположения электростатических и вандер-ваальсовых взаимодействий. Эта модель в целом отражает структурную организацию фермента, хотя в недостаточной степени характеризует участок между 150-м и 250-м аминокислотными остатками [34]. Для более полной характеристики молекулярной структуры ароматазы и выявления аминокислотных участков, необходимых для связывания субстрата, P. Auvray и соавт. [34, 43] использовали иной методический подход — сайт-специфичный мутагенез, предполагавший замену определенных аминокислотных остатков на близкие по размеру, но отличные по свойствам. В основу такого мутагенеза положена полимеразная цепная реакция с двумя комплементарными нуклеотидными праймерами, содержащими мутацию. Реакцию проводили с использованием Pfu ДНК полимеразы в течение 16 циклов. Было установлено, что Лиз130, Фен134, Асп309 и Асп476 непосредственно выполняют связывание субстрата (в качестве примера на рис. 3 приведено положение андростендиона в связывающем центре ароматазы). Также в связывании субстрата принимают участие Иле474 и Гис475. Наиболее критическими для поддержания конформации фермента являются Фен320 и Сер470 [34].

### Механизм каталитического действия ароматазы

Биосинтез стероидных гормонов происходит главным образом на микросомах и сводится к реакциям гидроксирования их стероидных предшественников, приводящим к отщеплению алифатических радикалов и образованию полярных продуктов, а также к дегидрогеназным реакциям, обеспечивающим взаимопревращения гидроксильных и кетогрупп [44]. Реакции гидроксирования осуществляют изоформы цитохрома P-450, являющиеся конечным пунктом микросомальной цепи переноса электронов [45]. Акцептируя электроны, изоформы цитохрома P-450 осуществляют гидроксирование субстрата. Цепь переноса электронов к каталитическому центру ферментов может включать различные компоненты, на основании чего цитохромы P-450 делятся на четыре основных класса [29]. Ароматаза является представителем четвертого класса изоформ цитохрома P-450, акцептирующим электроны от НАДФН+Н<sup>+</sup> при участии НАДФН+Н<sup>+</sup>-зависимой цитохром P-450-редуктазы [23, 31, 46, 47].

На рис. 4 представлен механизм каталитического гидроксирования субстрата, являющийся общим для всех изоформ цитохрома P-450 [28, 29] независимо от состава цепи переноса электронов. Он включает следующие основные этапы [16]. Геминное железо, находясь в окисленном состоянии (Fe<sup>3+</sup>), акцептирует один электрон от НАДФН+Н<sup>+</sup>, приобретая степень окисления Fe<sup>2+</sup>. Восстановившись, железо передает электрон кислороду, в ре-

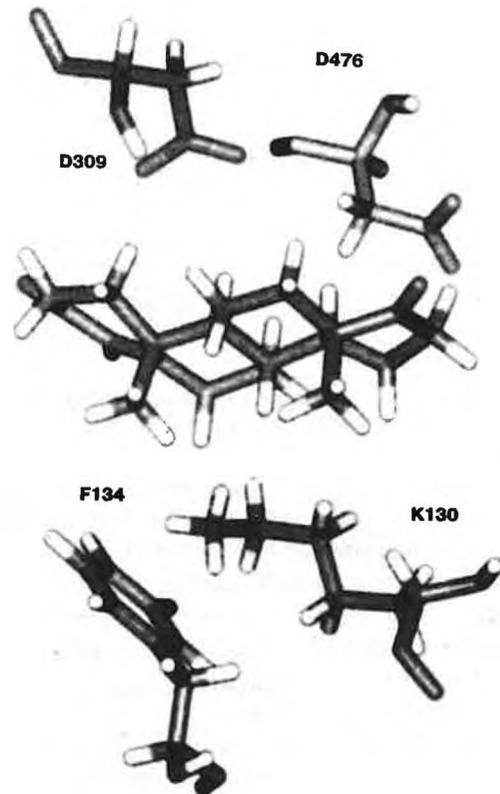


Рис. 3. Положение андростендиона в связывающем центре ароматазы.

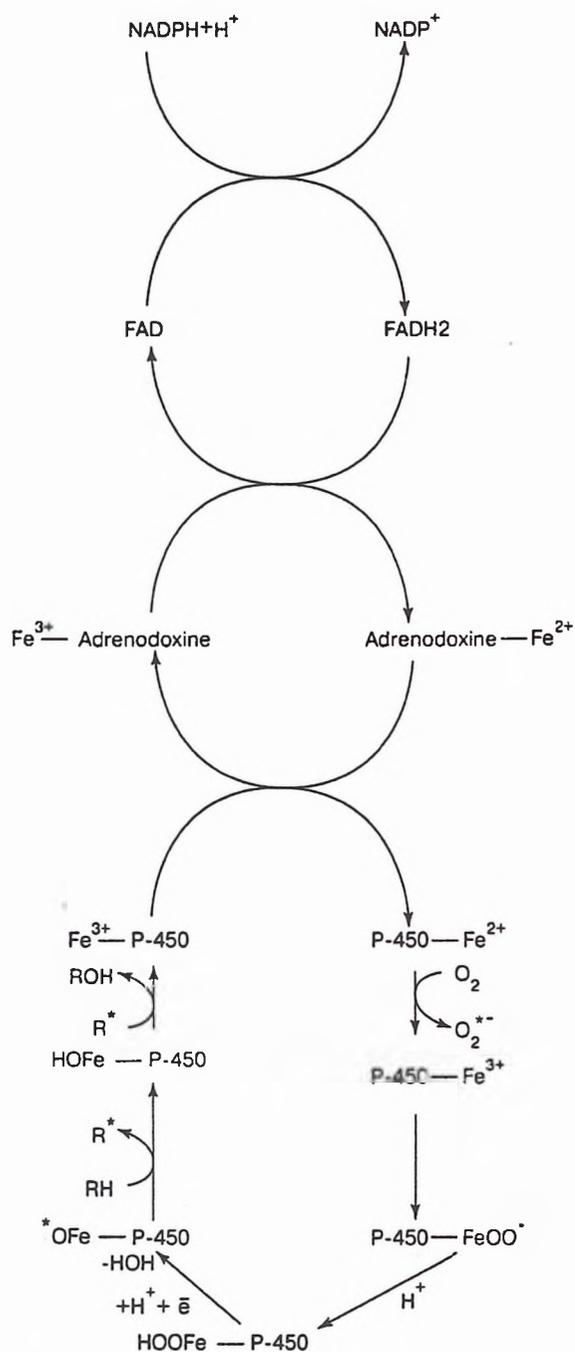


Рис. 4. Схема переноса электронов при микросомальном окислении и механизм действия цитохрома P-450.

зультате чего последний превращается в супероксидный радикал [48], способный взаимодействовать с  $Fe^{3+}$  в составе цитохрома P-450. После связывания  $Fe^{3+}$  с супероксидом образуется неустойчивый комплекс  $FeOO^{\bullet}$ , который протонируется с образованием  $FeOOH$ . Второй электрон, поставляемый НАДФН+ $H^+$ -зависимой цитохром P-450-редуктазой, разрушает пероксидную связь в составе комплекса  $FeOOH$  с образованием радикала  $FeO^*$  и гидроксил-аниона, акцептирующего протон с образованием воды. Радикал  $FeO^*$  акцептирует водород от гидроксильного участка стероидной молекулы с образованием стероидного радикала и

$FeOH$ . Далее образовавшийся стероидный радикал, отнимая гидроксил от геминного железа цитохрома P-450, превращается в гидроксильированный стероид, а каталитический центр цитохрома P-450 готов к приему новых электронов и гидроксильированию следующей молекулы субстрата. Механизм каталитического действия ароматазы, включающий несколько процессов гидроксильирования, идущих по описанной выше схеме, представлен на рис. 5. На схеме отражены пути переноса электронов, протонов и кислорода, а также изменения валентности железа. Данная схема была впервые предложена S. Graham-Lorence и соавт. [18].

### Регуляция ароматазной активности

Ароматаза, как и любая другая изоформа цитохрома P-450, является индуцибельным ферментом [49]. Ее биосинтез на геномном и посттрансляционном уровнях контролируется рядом факторов.

*Регуляция активности ароматазы на геномном уровне.* Ген ароматазы человека (CYP19) локализован в длинном плече 15-й хромосомы. Он содержит 10 экзонов (I—X), причем только 9 из них (II—X) являются кодирующими [49, 50]. кДНК ароматазы человека содержит 2736 п. н. и кодирует белок с мол. массой 55 кД, состоящий из 503 аминокислотных остатков [34]. Особую роль в изучении молекулярно-генетических механизмов эстрогенообразования сыграло доказательство тканевой специфичности регуляции этого процесса, поддерживаемой за счет существования множественных альтернативных промоторов транскрипции гена ароматазы и их селективного использования в отдельных тканях [31, 49, 51, 52]. Так, промотор, активирующий экспрессию ароматазы в плаценте, отстоит на 40 п. н. от сайта инициации транскрипции [53]. Экспрессия гена ароматазы в яичнике человека обеспечивается промотором II, лежащим непосредственно перед сайтом инициации транскрипции и обозначаемым как овариальный. Его особенностью является чувствительность к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) [54, 55]. Промотор II и другой, до сих пор не охарактеризованный промотор активны в жировой ткани, коже и ткани нормальной молочной железы. В данных тканях они не чувствительны к ФСГ и регулируются через посредство цАМФ и глюкокортикоидов, в том числе синтетических (дексаметазон и др.) [56, 57]. Ключ к пониманию механизма сАМР-зависимой активации экспрессии гена ароматазы дает открытие чувствительности промотора II ароматазного гена к CREB (сАМР responsible element binding protein) [58]. Глюкокортикоиды, по всей видимости, индуцируют экспрессию ароматазного гена в виде гормон-рецепторного комплекса, действующего непосредственно как транскрипционный фактор.

В последнее время получены убедительные доказательства в пользу индукции ароматазной активности на геномном уровне при участии стероидогенного фактора (SF-1). Н. Yang и соавт. [59] показали, что промотор II, являющийся преобладающим в структуре ароматазного гена, является чувствительным к действию SF-1 в клетках эндометриомы человека. Известно также, что в клетках



изменения обусловлены снижением количества активного фермента в соответствующих органах. Позже аналогичный эффект был обнаружен для других хлорированных пестицидов с эстрогеноподобным эффектом [68].

**Регуляция активности ароматазы на посттрансляционном уровне.** Посттрансляционная регуляция ароматазной активности прямо зависит от продукции гема и его включения в структуру апофермента. В данном случае следует прежде всего отметить активность  $\delta$ -аминолевулинатсинтетазы, катализирующей первую реакцию в гемпродуцирующей цепи и являющейся главным лимитирующим фактором посттрансляционной модификации всех изоформ цитохрома P-450, в том числе и ароматазы [69].

Следует отметить также роль оксидативного стресса в регуляции ароматазной активности. В частности в ряде работ отмечено ингибирующее влияние оксидативного стресса на содержание изоформ цитохрома P-450 в микросомах печени и почек. Известно, что в условиях оксидативного стресса, вызванного действием хлорида кобальта, ингибируется биосинтез гема, который необходим для формирования каталитически активных изоформ цитохрома P-450 [70]. Показано, что кобальтзависимый оксидативный стресс подавляет активность ароматазы [71]. В данном случае, как и в случаях с АФК-зависимым снижением содержания других изоформ цитохрома P-450, очевидно, имеет место подавление посттрансляционной модификации апофермента на уровне включения гема в его состав. С другой стороны, ингибирование P-450-зависимого биосинтеза глюкокортикоидов приводит к торможению активности  $\delta$ -аминолевулинатсинтетазы, так как именно глюкокортикоиды индуцируют биосинтез данного фермента [72]. Данный процесс в свою очередь приводит к ингибированию биосинтеза гема.

**Регуляция активности ароматазы на каталитическом уровне.** Фармакологическая коррекция ароматазной активности. Активность ароматазы, как и любого металлопротеина, подвержена различного рода изменениям, связанным с воздействием на каталитический центр (геминное железо), также существует множество природных и синтетических изостерических ингибиторов данного фермента.

В частности установлено, что восстановители-антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, глутатион, гидрохинон и цистеин, активируют ароматазу [73]. Как мы уже отмечали выше, в ходе ароматазной реакции НАДФН+H<sup>+</sup> отдает электрон и восстанавливает Fe<sup>3+</sup> в каталитическом центре фермента до Fe<sup>2+</sup>, который взаимодействует с молекулярным кислородом и последовательно гидроксигирует субстрат, используя также оставшийся у НАДФ электрон и два протона [10, 23]. Таким образом, в ходе активации ароматазы восстановители, очевидно, поддерживают железо в структуре ароматазы в восстановленном состоянии, а также, окисляясь, отнимают электроны и протоны у НАДФН+H<sup>+</sup> и ускоряют их передачу к каталитическому центру ароматазы на всех этапах катализа.

Особое место в современной биохимии и фармакологии занимает поиск ингибиторов аромата-

зы, в связи с тем что они дают определенный лечебный эффект при эстрогензависимом канцерогенезе [74–77]. К гормонзависимым злокачественным новообразованиям относят рак молочной железы, эндометрия, яичников, остеосаркому и некоторые другие [78, 79].

В настоящее время открыто и синтезировано множество конкурентных ингибиторов цитохрома P-450 ароматазы. Благодаря тому что ароматаза обладает низкой структурной гомологией с другими изоформами цитохрома P-450, участвующими в стероидогенезе, а также катализирует одну из конечных реакций в биосинтезе стероидных гормонов, применение ее селективных ингибиторов не влияет на продукцию других стероидов, таких как глюко- и минералокортикоиды, что делает их использование особенно привлекательным и удобным [80–82].

В зависимости от химической природы ингибиторы ароматазы подразделяют на стероидные и нестероидные [83]. Стероидные ингибиторы составляют 80% от общего количества ингибиторов ароматазы [84, 85]. В настоящее время к используемым в клинике ингибиторам ароматазы относят форместан (4-ОН-андростендион), экземестан, атаместан и 10-пропаргиландростендион (структурные

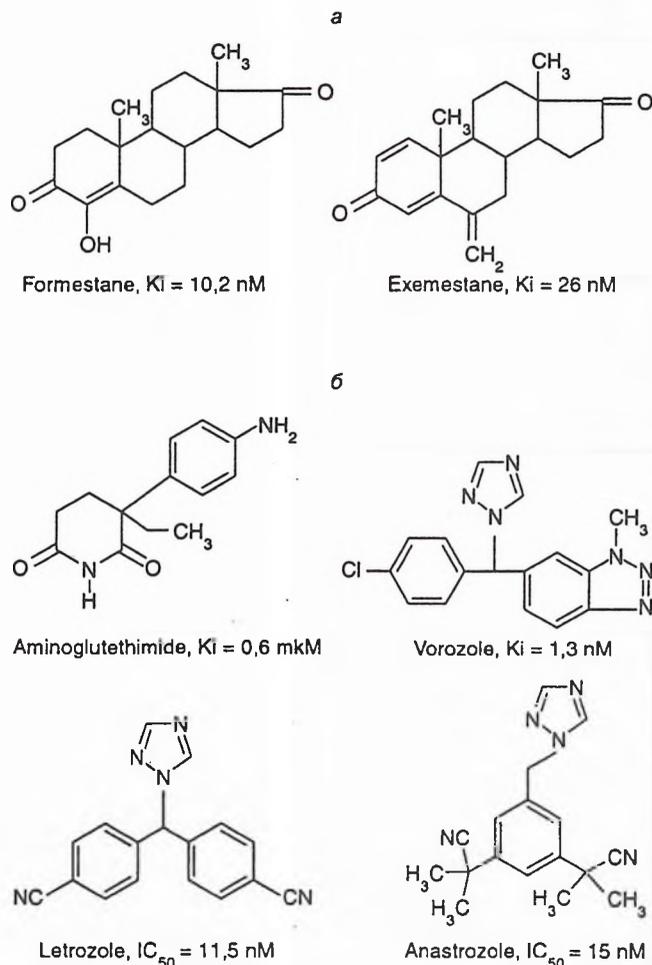


Рис. 6. Ингибиторы ароматазы.

*a* — стероидные — форместан и экземестан; *b* — нестероидные — аминоглутетимид, ворозол, летрозол и анастрозол.

Формулы и ингибиторные константы форместана и экземестана представлены на рис. 6, а) [31]. Данные вещества, называемые также "суицидными ингибиторами", являются необратимыми изостерическими ингибиторами ароматазы. Они необратимо связываются с ее активным центром, полностью инактивируя фермент [86], или же действуют как субстрат, будучи превращены ферментом в реактивные промежуточные продукты, которые ковалентно связываются с активным центром фермента, приводя к полной потере каталитической активности [87, 88]. К недостаткам ингибиторов данной группы можно отнести многочисленные побочные эффекты, такие как андрогенное действие (чрезмерное оволосение, угревая сыпь), приливы, повышенная потливость, тошнота и др. [31].

Нестероидные ингибиторы ароматазы содержат в своей структуре гетероатом (обычно азот), отличаются высокой эффективностью действия и меньшим уровнем привыкания. Данные вещества являются конкурентными обратимыми ингибиторами ароматазы [89]. По своей орбитальной структуре данные соединения близки к стероидам и могут входить в активный центр ароматазы. При этом механизм ингибирования заключается в связывании с каталитическим центром — геминным железом, что препятствует гидроксированию субстрата [90]. К данным веществам относятся аминоглутетимид и подобные ему соединения, а также некоторые производные триазола с хиральной (ворозол, фадразол и др.) и нехиральной (летрозол, анастрозол и др.) структурой. Структурные формулы, ингибиторные константы и  $IC_{50}$  данных веществ приведены на рис. 6, б) [31]. Недостатком этих ингибиторов как фармпрепаратов является их инородность по отношению к человеческому организму и живым организмам в целом. В силу своей структуры многие из них обладают сродством к некоторым другим ферментам, участвующим в стероидогенезе. Так, например, аминоглутетимид действует на активность многих ферментов, относящихся к суперсемейству цитохрома P-450 (в частности на активность цитохрома P-450<sub>scs</sub> и 11-β-гидроксилазы или цитохрома P-450XIB1) [91]. Фадразол ингибирует 11-β-гидроксилазу и 18-α-гидроксилазу (цитохром P-450XVIII A1), тормозя, таким образом, биосинтез кортизола и альдостерона [91]. С другой стороны, такие селективные ингибиторы ароматазы, как анастрозол, летрозол и другие, являются высокоспецифичными и не влияют на каталитическую активность других ферментов стероидогенеза, однако обладают рядом побочных эффектов, в целом характерных для всех ингибиторов данной группы: тошнота, утомляемость, приливы, головная боль, боль в скелетной мускулатуре и суставах, а также повышенный рвотный рефлекс и затрудненное дыхание [75].

Известные в настоящее время природные ингибиторы ароматазы, например, некоторые сесквитерпены, такие как 8-эпи-8-дезоксикумамбрин В, дегидролейкодин и другие, мало специфичны к ферменту (ингибиторные константы составляют 4 и 21 мкМ соответственно) по сравнению с ингибиторами, применяемыми в фармакологической

практике и оказывающими лечебное действие в отношении рака молочной железы [93].

В последнее время установлено, что кверцетин тормозит активность ароматазы в ничтожно малых концентрациях по сравнению с другими природными фармагентами со сходным эффектом — от 18, 75 до 100 нМ [94]. По данным кинетического анализа, ингибирование носит конкурентный характер. Ингибиторная константа составляет 15,6 нМ. Данная величина близка к величинам ингибиторных констант для необратимых конкурентных ингибиторов ароматазы — форместана (10,2 нМ), экземестана (26 нМ) и некоторых других [31]. Из приведенных данных следует, что кверцетин обладает высоким сродством к связывающему сайту активного центра ароматазы. Дальнейшее исследование показали, что ингибирование ароматазы кверцетином носит конкурентный необратимый характер [93, 94]. Данные результаты позволяют рекомендовать кверцетин к исследованиям в качестве фармакологического агента, способного уменьшать активность ароматазы и тормозить биосинтез эстрогенов в организме человека.

#### Перспективы изучения энзимологии ароматазы и регуляции ее активности

Приведенные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что в настоящее время существует значительная база экспериментальных данных по структурной организации, биосинтезу и регуляции активности ароматазы. Исследовано действие поллютантов окружающей среды на ароматазную активность, разработан целый комплекс терапевтических мер, направленных на коррекцию ароматазной активности. Данные о высокоспецифичном и, возможно, необратимом изостерическом ингибировании ароматазы рядом соединений раскрывают новые перспективы в плане поиска природных и неприродных фармакологических агентов, подавляющих ароматазную активность.

Тем не менее ряд важных вопросов, связанных с биохимическими механизмами регуляции активности ароматазы, остается на сегодняшний день открытым. Выяснение данных вопросов необходимо для глубокого понимания процессов стероидогенеза и его регуляции и откроет новые перспективы, связанные с изучением молекулярных механизмов гормонзависимого канцерогенеза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Siiteri P. K.* // *Cancer Res.* — 1982. — Vol. 42, N 8. — P. 3269—273.
2. *Волкова О. В.* // *Арх. анат.* — 1980. — № 8. — С. 5—18.
3. *Berkovitz G. D., Fujimoto M., Brown T. R.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1984. — Vol. 59, N 4. — P. 665—671.
4. *Longcope C., Pratt J. H., Schneider S. H., Fineberg S. E.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1978. — Vol. 46. — P. 146—152.
5. *Roselli C. E.* // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1995. — Vol. 52, N 5. — P. 469—477.
6. *Siiteri P. K.* // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1987. Vol. 45. — P. 277—282.
7. *Tseng L.* // *Endocrinology.* — 1984. — Vol. 115, N 2. — P. 833—835.
8. *Brodie A., Inkstar S.* // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 44. — P. 549—556.
9. *Papadopoulos V., Goly E., Simon M. Q., Drosdovsky M.* // *Pathol. biol.* — 1984. — Vol. 32, N 8. — P. 843—846.

10. Korzekwa K. R., Trager W. F., Smith S. J. et al. // *Biochemistry*. — 1991. — Vol. 30, N 25. — P. 6155–6162.
11. Numazawa M., Osada R., Tsuji M., Osowa Y. // *Anal. Biochem.* — 1985. — Vol. 146, N 1. — P. 75–81.
12. Hahn Elliot F., Miyairi S., Fishman J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — Vol. 82, N 9. — P. 2728–2730.
13. Korzekwa K. R., Trager W. F., Manciewicz J., Osawa Y. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 44. — P. 367–373.
14. Thompson E. A., Siiteri P. K. // *J. Biol. Chem.* — 1974. — Vol. 249. — P. 5364–5373.
15. Thompson E. A., Siiteri P. K. // *J. Biol. Chem.* — 1974. — Vol. 249. — P. 5373–5378.
16. Akhtar M., Njar V. C. O., Wright J. N. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 44. — P. 375–387.
17. Hahn Elliot F., Fishman J. // *J. Steroid Biochem.* — 1985. — Vol. 22, N 59. — P. 597–600.
18. Graham-Lorence S., Amarnah B., White R. E. et al. // *Protein Sci.* — 1995. — Vol. 4, N 6. — P. 1065–1080.
19. Bulun S. E., Zeitoun K. M., Takayama K., Sasano H. // *Hum. Reprod. Update.* — 2000. — Vol. 6, N 5. — P. 413–418.
20. Берштейн Л. М. // *Вестн. РАМН.* — 1997. — Т. 36, № 4. — С. 438–441.
21. Le Bail J. C., Champavier Y., Chulia A. J., Habrioux G. // *Life Sci.* — 2000. — Vol. 66, N 14. — P. 1281–1291.
22. Le Bail J. C., Laroche T., Marre-Fournier F., Habrioux G. // *Cancer Lett.* — 1998. — Vol. 133, N 1. — P. 101–106.
23. Кучеренко Н. Е., Германюк Я. Л., Васильева А. Н. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ. — Киев, 1986.
24. Tan L., Muto N. // *Eur. J. Biochem.* — 1986. — Vol. 156, N 2. — P. 243–250.
25. Brueggemeier R. W. // *J. Enzym Inhib.* — 1990. — Vol. 4. — P. 101–111.
26. Liu Xing-Ping, Lambert D. M., Abul H., Iusuf J. // *J. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 38, N 20. — P. 4135–4138.
27. Adashi E. Y. // *Korean Cent. J. Med.* — 1996. — Vol. 61, N 2. — P. 159–160.
28. Omura T. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — Vol. 226, N 3. — P. 690–698.
29. Werk-Reichhart D., Feyereisen R. // *Genome Biol.* — 2000. — Vol. 1, N 6. — P. 3003.1–3003.9.
30. Graham S. E., Peterson J. A. // *Arch. Biochem.* — 1999. — Vol. 369. — P. 24–29.
31. Njar V. C. O., Brodie A. M. // *Drugs.* — 1999. — Vol. 58, N 2. — P. 233–255.
32. Ahmed S. // *Drug Des. Disc.* — 1998. — Vol. 15, N 4. — P. 239–252.
33. Kellis J. T., Vickery L. E. // *J. Biol. Chem.* — 1987. — Vol. 262, N 9. — P. 4413–4420.
34. Auvray P., Nativelle C., Bureau R. et al. // *Eur. J. Biochem.* — 2002. — Vol. 269. — P. 1393–1405.
35. Corbin C. J., Graham-Lorence S., McPhaul M. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1988. — Vol. 85. — P. 8948–8952.
36. Tomilin A., Auvray P., Moslemi S. et al. // *IV International Aromatase Conference, Tahoe-City, California, 1996.* — Abstr. 2.
37. Chen S., Zhou D. // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267. — P. 22587–22594.
38. Poulos T. L., Finzel B. C., Howard A. J. // *J. Mol. Biol.* — 1987. — Vol. 195. — P. 687–700.
39. Ravichandran K. G., Boddupalli S. S., Hasemann C. A. et al. // *Science.* — P. 1993. — Vol. 261. — P. 731–736.
40. Hasemann C. A., Ravichandran K. G., Peterson J. A., Deisenhofer J. // *J. Mol. Biol.* — 1994. — Vol. 236. — P. 1169–1185.
41. Curp-Vickery J. R., Poulos T. L. // *Nat. Struct. Biol.* — 1995. — Vol. 2. — P. 144–153.
42. Curp-Vickery J. R., Poulos T. L. // *Steroids.* — 1997. — Vol. 62. — P. 112–116.
43. Auvray P., Sourdaine P., Moslemi S. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1999. — Vol. 70. — P. 59–71.
44. Hasler J. A., Esyabrook R., Murray M. // *Mol. Aspects Med.* — 1999. — Vol. 20. — P. 1–137.
45. Mansuy D. // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1998. — Vol. 121, Pt C. — P. 5–14.
46. Margaret J. // *Arch. Biochem.* — 1990. — Vol. 282. — P. 8–17.
47. Tseng L., Bellino F. L. // *J. Steroid Biochem.* — 1985. — Vol. 22, N 4. — P. 555–557.
48. Ясинская И. М. Выделение, исследование каталитических свойств и механизмов регуляции активности цитохрома P-450 ароматазы: Дис. ... канд. биол. наук. — Одесса, 2002.
49. Берштейн Л. М., Ларионов А. А., Полу П. и др. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45, № 5. — С. 504–510.
50. Shozu M., Sumitani H., Segawa T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 2540–2548.
51. Simpson E. R., Mehendroo M. S., Means G. D. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 44. — P. 321–330.
52. Tchoudakova A., Callard G. V. // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 139. — P. 2179–2189.
53. Harada N., Utsumi T., Takagi Y. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 11312–11316.
54. Hseuh A. J. W., Adashi E. Y., Jones P. B. C., Welsh T. H. Jr. // *Endocr. Rev.* — 1984. — Vol. 5. — P. 76–127.
55. Tapanainen J., McCamant S., Orava M. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1991. — Vol. 39, N 1. — P. 19–25.
56. Mendelson C. R., Cleland W. H., Smith M. E., Simpson E. R. // *Endocrinology.* — 1982. — Vol. 111. — P. 1077–1085.
57. Simpson E. R., Ackerman G. E., Smith M. E., Mendelson C. R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1981. — Vol. 78. — P. 5690–5694.
58. Sofi M., Young M. J., Papamakarios T. et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2003. — Vol. 79. — P. 399–407.
59. Yang H.-J., Shozu M., Murakami K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 3745–3753.
60. Clyne C. D., Speed C. J., Zhou J., Simpson E. R. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 20591–20597.
61. Singer C. F., Hudelist G., Schreiber M., Kubista E. // *Drugs Today.* — 2003. — Vol. 39. — P. 115–125.
62. Ferrari L., Bajetta E., Martinetti A. et al. // *Int. J. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 1081–1089.
63. Silva J. M., Price C. A. // *J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 174. — P. 499–507.
64. Honma S., Shimodaira K., Shimizu Y. et al. // *Endocr. J.* — 2002. — Vol. 49. — P. 371–377.
65. Karuppu D., Kalus A., Simpson E. R., Clyne C. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2002. — Vol. 76. — P. 103–109.
66. Richards J. A., Petrel T. A., Brueggemeier R. W. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 80. — P. 203–212.
67. Ясинская И. М., Розанов А. Я. // *Укр. биохим. журн.* — 2001. — Т. 73, № 3. — С. 121–125.
68. Andersen H. R., Vinggaard A. M., Rasmussen T. H. et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 179. — P. 1–12.
69. Калиман П. А., Беловецкая И. В. // *Биохимия.* — 1986. — Т. 51, № 8. — С. 1302–1307.
70. Калиман П. А., Загайко А. Л., Шаламов П. В. и др. // *Укр. биохим. журн.* — 1997. — Т. 69, № 5–6. — С. 138–148.
71. Ясинская И. М., Розанов А. Я. // *Укр. биохим. журн.* — 2001. — Т. 73, № 6. — С. 131–133.
72. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: Учебник / Под ред. С. С. Дебова. — М., 1990.
73. Ясинская И. М. // *Укр. биохим. журн.* — 2000. — Т. 72, № 2. — P. 47–50.
74. Смирнов М. И. Витамины. — М., 1974.
75. Brodie A. M., Njar V. C. // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65, N 4. — P. 171–170.
76. Chetrite G. S., Cortes-Prieto J., Philippe J. C. et al. // *Horm. and Cancer Res. Unit.* — 2000. — Vol. 72, N 1–2. — P. 23–27.
77. Masayoshi H., Ikuo M., Masahiko O. et al. // *Prostate.* — 1997. — Vol. 31, N 2. — P. 118–124.
78. Henderson B. E., Feigelson H. S. // *Carcinogenesis.* — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. 427–433.
79. Sasano H., Sato S., Ito K. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* — 1999. — Vol. 6, N 2. — P. 197–204.
80. Ahmed S., Amanuel Y. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 267, N 1. — P. 356–361.
81. Brodie A., Lu Q., Long B. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1999. — Vol. 69, N 1–6. — P. 205–210.
82. Murphy M. J. Jr. // *Oncologist.* — 1998. — Vol. 3, N 2. — P. 129–130.
83. Brueggemeier R. W. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1994. — Vol. 30, N 1. — P. 31–42.
84. Numazawa M., Yoshimura A., Oshibe M. // *Biochem. J.* — 1998. — Vol. 329. — P. 151–156.
85. Geisler J., King N., Anker G. // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4, N 9. — P. 2089–2093.
86. Brodie A. M. // *Cancer Res.* — 1982. — Vol. 42, N 8. — P. 3312–3314.

87. Numazawa M., Mutzumi A., Hoshi K. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 39, N 6. — P. 959–966.
88. Numazawa M., Mutzumi A., Tachibana M. // Biochem. Pharmacol. — 1996. — Vol. 52, N 8. — P. 1253–1259.
89. Wickings E. J., Middleton M. C., Hillier S. G. // J. Steroid Biochem. — 1987. — Vol. 26. — P. 641–646.
90. Brodie A., Lu Q., Nakamura J. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1997. — Vol. 61, N 3–6. — P. 281–286.
91. Brodie A., Lu Q., Liu Y., Long B. // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6. — P. 205–210.
92. Blanco J. G., Gil R. R., Alvarez C. I. et al. // FEBS Lett. — 1997. — Vol. 409. — P. 396–400.
93. Yasinska I. M. // Mol. Cell. Proteomics. — 2003. — Vol. 9. — P. 766.
94. Ясинская И. М. // Укр. биохим. журн. — 2002. — Т. 74, № 4а. — С. 94–95.

Поступила 18.08.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 617.7-02:616.379-008.64]-092

М. Т. Азнабаев, У. Р. Алтынбаев, И. Н. Серезжин, А. Р. Шамратова

## РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан (дир. — проф. М. Т. Азнабаев)

В последние годы сахарный диабет (СД) и его так называемые поздние сосудистые осложнения приобретают масштабы всемирной эпидемии, требующей повышенного внимания не только эндокринологов-диабетологов, но и специалистов смежных дисциплин [3].

Ежегодно в мире до 40 тыс. больных СД теряют зрение. Пролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР) является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста [4, 29].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об участии ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в развитии и прогрессировании диабетической органной патологии [1–4]. РАС является основным биохимическим механизмом, посредством которого реализуются вазомоторные и ангиогенные реакции. Она тесно взаимодействует со своим антагонистом — калликреин-кининовой системой. Обе системы представляют собой каскад протеолитических реакций, приводящих к образованию вазоактивных пептидов ангиотензина (АГ) II и брадикинина. Эти эндогенные регуляторы оказывают противоположное действие на гемодинамику и водно-солевой баланс [1].

АГII выполняет роль универсального медиатора повреждений тканей органов-мишеней и самих сосудов, принимает участие в механизмах повреждения почек, эндотелия сосудов и сосудистой стенки, действует как фактор роста и фиброгенный пептид. При участии брадикинина образуются вазодилаторы простагландин и оксид азота, посредством которых оказывается антимиграционное и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки стенки сосудов, а также ингибирование адгезии тромбоцитов [1–3, 45, 46]. Важнейшим из всех ферментов, связывающих между собой эти системы, является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [1]. АПФ присутствует в большинстве тканей и в жидких средах организма, но наибольшее его количество содержится в мембранно-связанном состоянии на люминальной поверхности плазматических мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток. Вследствие этого именно кровеносные сосуды служат основным местом превращения

АГI в АГII [1, 12, 13, 49, 59]. Кроме АПФ, в сосудистой стенке обнаружены и другие компоненты РАС: ренин, ангиотензиноген, АГ и рецепторы к нему [12, 13, 30, 50, 60].

В различных исследованиях установлено, что при сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается гиперактивация преимущественно локальной (тканевой) РАС, которая в 1000 раз превышает ее активность в системном кровотоке, а это способствует повышению интереса к изучению эффектов РАС на тканевом, клеточном и внутриклеточном уровнях [2, 3].

### Тканевая РАС глаза

Впервые предположение о существовании РАС глаза было сделано после обнаружения активности АПФ в гомогенатах сетчатки [30]. В последующем компоненты РАС были обнаружены у экспериментальных животных и человека в слезной жидкости, водянистой влаге, стекловидном теле, а также в кровеносных сосудах хориоидеи, сетчатки и цилиарного тела [18, 28, 48], причем уровень ретиального АГII и проренина (предшественника ренина) значительно превышал содержание их в плазме крови [12]. В результате иммуногистохимических исследований установлена локализация специфических ангиотензиновых рецепторов (АГI и АГII) в ганглиозных и амакриновых клетках сетчатки [42, 50]. Ренин и АГII обнаружены в мюллеровых и амакриновых клетках. При этом ренин содержался в отростках мюллеровых клеток, контактирующих со стенкой сосудов сетчатки, что указывает на вероятное участие их в локальных эффектах РАС [7, 14]. В норме АГI и АГII не обнаруживаются во внутриглазных жидкостях, однако при нарушении гемоторетинального барьера возможно поступление компонентов РАС из плазмы в среды глаза [13].

Изучение физиологической функции РАС глаза свидетельствует об участии ее компонентов в регуляции тока крови в увеальном тракте и сетчатке, продукции внутриглазной жидкости, а также в ряде патологических процессов [18, 37, 52, 53]. В 1999 г. J. Nadal и соавт. показали, что АГII индуцирует миграцию перицитов микрососудов сетчатки, стиму-

лирует секрецию или экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) мюллеровыми и гладкомышечными клетками, а также перicyтами капилляров [44, 46]. Предполагается, что посредством данного паракринного эффекта РАС регулируются процессы неоваскуляризации сетчатки. Кроме того, АПГ регулирует синтез некоторых аутокринных факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , инсулиноподобный фактор роста I [62].

Таким образом, накоплено достаточно данных в пользу существования тканевой РАС глаза, которая может играть определенную роль в патогенезе глазных сосудистых заболеваний, включая и ДР.

### Состояние тканевой РАС глаза при ДР

*Экспериментальные исследования.* Первоначально роль РАС в диабетической органной патологии показана при диабетической нефропатии, когда наблюдается гиперсекреция почечного АПГ, вызывающая повышение внутриклубочкового давления, пролиферацию мезангиальных клеток, развитие гломерулосклероза и прогрессирование хронической почечной недостаточности [2, 3, 11, 64, 65].

Изучение внутриклеточных механизмов развития пролиферативной ДР осложнено отсутствием адекватной модели у экспериментальных животных [15]. Существующие модели СД позволили лишь изучить начальные изменения сетчатки, такие как уменьшение количества перicyтов, расширение и повышение проницаемости капилляров, утолщение базальной мембраны стенки сосудов [15, 43, 56]. Схожесть патогенеза пролиферации сетчатки при ретинопатии недоношенных и ДР побудила исследователей использовать при изучении механизмов диабетической неоваскуляризации сетчатки экспериментальные модели гипер- и гипоксической ретинопатии [4]. Так, на основании индуцированной кислородом ретинопатии выявлено повышение уровня проренина, ренина, АПГ во внутриглазных тканях экспериментальных животных [17, 32, 39, 41]. Под влиянием АПГ наблюдали экспрессию и/или секрецию VEGF микроваскулярными клетками сетчатки и увеличение количества специфических рецепторов (KDR/Fik-1) [5, 10, 49, 62]. VEGF и его рецепторы обнаружены в мюллеровых клетках, пигментном эпителии, наружном ядерном и ганглиозном слое сетчатки, т. е. в областях, где синтезируется ренин и АГ [7, 26, 28]. Помимо АПГ, экспрессию VEGF осуществляют конечные продукты гликозилирования [31], протеинкиназа С [61], инсулиноподобный фактор роста I и трансформирующий фактор роста [37].

M. Lonchampt и соавт. [34] продемонстрировали ретинопротективный эффект ингибитора АПФ (периндоприла) и антагониста ангиотензинового рецептора (АТ1) (лозартана) при неоваскуляризации сетчатки. Применение ингибиторов АПФ (каптоприла, лизиноприла) препятствовало накоплению глюкозы в клетках сетчатки, сопровождалось на тканевом уровне снижением содержания VEGF и его специфического рецептора KDR/Fik-1, что подтверждает участие локальной РАС глаза в патогенезе ДР [22, 66].

*Клинические исследования.* Роль РАС глаза в патогенезе ДР продемонстрирована во многих клинических исследованиях. В стекловидном теле при пролиферативной ДР установлено увеличение концентрации АПГ, проренина, ренина и АПФ, коррелирующее с тяжестью ретинопатии [6, 16, 19, 20, 32, 55, 57, 58]. В крови у больных с СД I-го типа отмечено увеличение уровня АПФ в зависимости от развития микрососудистых осложнений и степени компенсации СД [38, 51, 58].

S. Makimattila и соавт. [36] обнаружили повышенные сывороточного проренина в препролиферативной и пролиферативной стадиях ДР, а поскольку его содержание не зависело от функции почек и развития автономной нейропатии, авторы рекомендовали использовать этот показатель в качестве маркера активности и выраженности ДР при СД I-го типа.

H. Funatsu и соавт. [20, 21, 23] выявили параллельное увеличение АПГ и VEGF в стекловидном теле в активной стадии пролиферативной ДР, подобные изменения наблюдали и при диабетическом макулярном отеке в сочетании с гиперфлюоресценцией, что свидетельствует о возможном участии данных ангиогенных пептидов в патологической проницаемости сосудов и поступлении их из плазмы крови.

P. Lip и соавт. [33] предположили существование разграничения между тканевой РАС переднего и заднего сегмента глаза на основании отрицательной корреляционной зависимости между содержанием АПГ во внутриглазной жидкости и изменениями на глазном дне у больных с пролиферативной ДР, однако его исследование ограничено небольшим количеством наблюдений.

Применение ингибиторов АПФ является одним из многообещающих направлений в лечении осложнений СД [24, 31, 47, 54]. При изучении эффективности ингибиторов АПФ в замедлении темпов прогрессирования ДР получены противоречивые данные. В 1998 г. опубликованы результаты многоцентрового двухлетнего рандомизированного исследования по применению лизиноприла у пациентов с СД I-го типа без артериальной гипертензии и с нормоальбуминурией или микроальбуминурией — EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin Dependent diabetes mellitus, 1997). Отмечено, что применение ингибитора АПФ (лизиноприла) позволило не только уменьшить микроальбуминурию, но и в 2 раза сократить риск прогрессирования ДР и на треть сократить количество новых ее случаев в течение двух лет наблюдения [8], однако в данном исследовании изучение влияния ингибитора АПФ на прогрессирование ДР не являлось первостепенной задачей [8, 9].

R. Pradhan и соавт. [48], оценивая влияние малых доз ингибитора АПФ эналаприла на течение умеренной и выраженной стадий ДР у нормотензивных больных СД 2-го типа, получили отрицательные результаты.

Антагонисты АТ1-рецепторов — относительно новый класс гипотензивных препаратов, которые селективно блокируют АТ1-рецепторы, тем самым более полно подавляют РАС и вызывают значительно меньше побочных эффектов [2]. Применен-

ние блокатора рецепторов к ангиотензину лозартана при макулярном отеке у больных с СД 2-го типа в течение 4 мес наблюдения не дало положительного эффекта [27]. Окончательные выводы о целесообразности применения препаратов данной группы у больных с ДР можно будет сделать после завершения рандомизированного клинического исследования, посвященного кандесартану DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trial).

Таким образом, в настоящее время имеются экспериментальные и клинические предпосылки для разработки новых принципов и подходов к лечению ДР, основанных на блокаде тканевой РАС глаза у больных СД.

## ЛИТЕРАТУРА

- Альтшулер Б. Ю., Ройтман А. П., Долгов В. В. // Клин. лаб. диагн. — 2001. — № 7. — С. 9—13.
- Есаян А. М. // Нефрология. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 10—14.
- Сидоренко Б. А. // Кардиология. — 2000. — № 10. — С. 91—104.
- Aiello L., Pierce E., Foley E. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 10457—10461.
- Amaral S., Papanek P., Greene A. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2001. — Vol. 281, N 3. — P. 1163—1169.
- Anderson S., Jung F. F., Ingelfinger J. R. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 265. — P. 477—486.
- Berka J. L., Stubbs A. J., Wang D. Z.-M. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1995. — Vol. 36. — P. 1450—1458.
- Chaturvedi N., Sjolie A. K., Stephenson J. M. // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 28—31.
- Chaturvedi N., Fuller J. H., Pokras F. et al. // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 288—294.
- Chua C. C., Hamdy R. C., Chua B. H. L. // Biochim. Biophys. Acta. — 1998. — Vol. 1401. — P. 187—194.
- Cooper M. E. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 213—219.
- Danser A., Van den Dorpel M. A., Deinum J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 160—167.
- Danser A., Derckx F., Admiraal P. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1994. — Vol. 35. — P. 1008—1018.
- Datum K., Zrenner E. A. // Exp. Eye Res. — 1991. — Vol. 53. — P. 157—165.
- Engerman R., Finkelstein D., Aguirre G. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 82—88.
- Feman S. S., Mericle R. A., Reed G. W. et al. // Am. J. Med. Sci. — 1993. — Vol. 305, N 5. — P. 280—284.
- Fernandez L., Twickler J., Mead A. // J. Lab. Clin. Med. — 1985. — Vol. 105. — P. 141—145.
- Ferrari-Dileo G., Ryan J. W., Rockwood E. J. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1988. — Vol. 29, N 6. — P. 876—881.
- Franken A. A., Derckx F. H., Schalekamp M. A. et al. // J. Hypertens. — 1988. — Vol. 6, N 4. — Suppl. — P. 461—463.
- Funatsu H., Yamashita H., Nakanishi Y., Hori S. // Br. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86. — P. 311—315.
- Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 135, N 3. — P. 321—327.
- Gilbert R. E., Kelly D. J., Cox A. J. et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — P. 1360—1367.
- Hogeboom van Buggenum I. M., Polak B. C., Reichert-Thoen J. W. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 203—209.
- Jackson W. E., Holmes D. L., Garg S. K. et al. // Ann. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 24. — P. 99—103.
- Jurklics B., Kohler K., Eikermann J., Zrenner E. // Ger. J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 3. — P. 37—42.
- Kida T., Ikeda T., Nishimura M. et al. // Jpn J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 47, N 1. — P. 36—41.
- Knudsen S. T., Bek T., Poulsen P. L. et al. // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 254, N 2. — P. 147—158.
- Kohler K., Wheeler-Schilling T., Jurklics B. et al. // Vis. Neurosci. — 1997. — Vol. 14. — P. 63—71.
- Kohner E. M., Stratton I. M., Aldington S. J. // Diabetic Med. — 1996. — Vol. 13. — P. 14.
- Koivovich V., Igich R. // Вестн. офтальмол. — 1984. — № 2. — С. 53—56.
- Larsen M., Hommel E., Parving H. H., Lund-Andersen H. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 228, N 6. — P. 505—509.
- Letizia C., Repossi P., Sellini M. et al. // Int. J. Tissue React. — 1992. — Vol. 14, N 6. — P. 299—305.
- Lip P., Jones A., Price N., Headon M. et al. // Acta Ophthalmol. Scand. — 1998. — Vol. 76. — P. 533—536.
- Lonchampt M., Pennel L., Duhault J. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2001. — Vol. 42, N 2. — P. 429—432.
- Lu M., Kuroki M., Amano S. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 101. — P. 1219—1224.
- Makimattila S., Summanen P., Matinlauri I. et al. // Br. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 82, N 8. — P. 939—944.
- Miele C., Rochford J. J., Filippa N. et al. // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 21695—21705.
- Migdalís I., Iliopoulou V., Kalogeropoulou K. et al. // Sth. Med. J. — 1990. — Vol. 83, N 4. — P. 425—427.
- Moravski C., Kelly D., Cooper M. et al. // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — P. 1099.
- Moravski C., Skinner S., Stubbs A. et al. // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 162. — P. 151—160.
- Murata T., Nakagawa K., Khalil A. et al. // Lab. Invest. — 1996. — Vol. 74. — P. 819—825.
- Murata M., Nakagawa M., Takahashi S. // Ophthalmologica. — 1997. — Vol. 211. — P. 384—386.
- Murphy D. D., Wagner R. C. // Microcirculation. — 1994. — Vol. 1. — P. 121—128.
- Nadal J. A., Scicli G. M., Carbini L. A., Nussbaum J. J. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 266, N 2. — P. 382—385.
- Otani A., Takagi H., Suzuma K., Honda Y. // Circ. Res. — 1998. — Vol. 82. — P. 619—628.
- Otani A., Takagi H., Suzuma K. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — Vol. 41. — P. 1192—1199.
- Patel V., Rassam S. M., Chen H. C. et al. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47, N 12. — P. 28—33.
- Pradhan R., Fong D., March C. et al. // Diabet. Compl. — 2002. — Vol. 16, N 6. — P. 377—381.
- Sajjona O., Nyman T., Kosonen R., Fyhrquist F. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. 885—891.
- Sato T., Niwa M., Himeno A. et al. // Cell. Mol. Neurobiol. — 1993. — Vol. 13. — P. 233—245.
- Scherthaner G., Schwarzer C., Kuzmits R. et al. // J. Clin. Pathol. — 1984. — Vol. 37. — P. 307—312.
- Shah G. B., Sharma S., Mehta A. A., Goyal R. K. // Cardiovasc. Pharmacol. — 2000. — Vol. 36, N 2. — P. 169—175.
- Shiota N., Saegusa Y., Nishimura K., Miyazaki M. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1997. — Vol. 24, N 3—4. — P. 243—248.
- Sjolie A. K., Chaturvedi N. // J. Hum. Hypertens. — 2002. — Vol. 16, N 3. — P. 42—46.
- Skopinski P., Sommer E., Borowska A. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. — 2001. — Vol. 21, N 2. — P. 73—78.
- Su E. N., Alder V. A., Yu D. Y. et al. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 238. — P. 16—173.
- Toop M. J., Dallinger K. J., Jennings P. E., Barnett A. H. // Diabet. Med. — 1986. — Vol. 3, N 5. — P. 455—457.
- Van Dyk D. J., Erman A., Erman T. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 24, N 7. — P. 463—467.
- Vita J., Anderson J., Hulem C., Leopold I. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — Vol. 20. — P. 255—257.
- Wheeler-Schilling T. H., Kohler K., Sautter M., Guenther E. // Eur. J. Neurosci. — 1999. — Vol. 11. — P. 3387—3394.
- Wilkinson-Berka J. L., Kelly D. J., Gilbert R. E. // J. Vasc. Res. — 2001. — Vol. 38. — P. 527—610.
- Williams B., Baker A. Q., Gallacher B., Lodwick D. // Hypertension. — 1995. — Vol. 25. — P. 913—917.
- Williams B., Gallacher B., Patel H., Orme C. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 1497—1503.
- Wolf G., Neilson E. G. // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol. 259. — P. 768—777.
- Wolf G. // Nephrologie. — 1998. — Vol. 19. — P. 451—456.
- Zhang J. Z., Gao L., Widness M. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44, N 9. — P. 4001—4005.

## ◆ РЕЦЕНЗИЯ

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 2006

УДК 616.64(049.32)

**Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы** / Под ред. E. Nieschlag, H. M. Behre: Пер. с англ. под руководством акад. РАН и РАМН И. И. Дедова. — М.: Изд-во "Медицинское информационное агентство". 2005. — 554 с. — Тираж 2000 экз.

В книге органично и сбалансированно представлены практически все разделы — физиология, патофизиология, эндокринология, биохимия — репродуктивной системы мужского организма. Эта область медицины получила название "андрология". Вместе с репродуктивной системой женщины она функционально и структурно формирует новую область репродуктивной медицины.

Проф. E. Nieschlag — один из пионеров создания в ФРГ (г. Мюнстер) Института репродуктивной медицины и организации на его основе Европейской академии андрологии, где выполняются великолепные новаторские исследования в этой области. Институт является центром подготовки специалистов всего мира.

Для создания столь всеобъемлющего руководства проф. E. Nieschlag пригласил около 30 известных специалистов, активно работающих в различных областях репродуктивной медицины. В первых 4 главах освещается физиологическая и биохимическая конструкция репродуктивной системы мужского организма, включая ее основное звено — сперматогенез. Трудный материал изложен простым и ясным языком, что делает специальные вопросы доступными не только для биологов и врачей, но и для гораздо более широкой аудитории. В последующих 17 главах освещаются практически все заболевания и расстройства репродуктивной системы; приводится их классификация, излагаются принципы диагностики и современных подходов к лечению.

Огромный интерес к изучению мужской репродуктивной системы обусловлен ростом частоты аденомы и рака предстательной железы, высоким процентом эректильной дисфункции у лиц оптимального репродуктивного возраста, распространенностью мужского бесплодия и, наконец, все большим загрязнением окружающей среды эндокринными дисраптерами, вызывающими многочис-

ленные нарушения половой функции на разных уровнях, включая хромосомные механизмы. Нужно ли говорить, что все это приобретает особое значение в условиях сниженного воспроизводства населения, характерного для нашей страны.

По всем ключевым вопросам этой проблемы читатель найдет в книге современную и полную информацию. Основное внимание уделяется ключевому гормону репродукции — тестостерону и его роли в обеспечении сперматогенеза и сексуальной функции. Подробно освещены проблемы возрастного гипогонадизма и современные возможности его коррекции препаратами тестостерона. В настоящее время с участием проф. E. Nieschlag и его коллег создан пролонгированный препарат тестостерона. Одна внутримышечная инъекция этого препарата поддерживает физиологический уровень тестостерона на протяжении 3 мес!

Хотелось бы отметить великолепный перевод книги, выполненный известным эндокринологом-патофизиологом проф. В. И. Кандрором, неоднократно знакомившим отечественного читателя с наиболее выдающимися зарубежными публикациями. Всяческого одобрения заслуживает также качество полиграфического исполнения издания, снабженного четкими иллюстрациями и таблицами.

Инициатива издания данной монографии на русском языке принадлежит акад. РАН и РАМН проф. И. И. Дедову, который осуществил также проверку и редактирование перевода. Акад. И. И. Дедов всемерно поддерживает развитие андрологии и репродуктивной медицины не только в Эндокринологическом научном центре РАМН, но в других медицинских центрах России.

Можно не сомневаться, что данная монография будет интересна для самых широких кругов биологической и медицинской общественности и послужит делу становления и развития андрологии в России и в странах СНГ. Относительно небольшой тираж книги, возможно, потребует дополнительного издания.

Действительный член Европейской академии андрологии проф. Н. П. Гончаров (Москва)

## ◆ ХРОНИКА

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 2006

УДК 616.154:577.175.62]-008.64:061.3(100) «2005»

## ИНФОРМАЦИЯ О КОНГРЕССЕ ПО АНДРОЛОГИИ

В Сеуле (Южная Корея) с 12 по 16 июня 2005 г. проходил очередной 8-й Международный конгресс по андрологии, в котором участвовало около 450 ученых из всех регионов мира. Следующий конгресс состоится в Барселоне (Испания). Президентом Международной ассоциации андрологов на следующие 4 года избран проф. А. Grootegoed (Нидерланды). По завершении конгресса были выработаны рекомендации, которые приводятся ниже в изложении участника конгресса проф. Н. П. Гончарова (Эндокринологический научный центр РАМН).

**Рекомендации**

Исследование, лечение и мониторинг возрастного гипогонадизма.

В выработке рекомендаций принимали участие представители следующих ассоциаций: Международной ассоциации андрологов (ISA), Международной ассоциации стареющих мужчин (ISSAM) и Европейской ассоциации урологов. Авторы: E. Nieschlag, K. Swerdloff, H. M. Behre, L. T. Gooren, T. M. Kaufman, T. T. Legros, B. Lunenfeld, T. E. Morley, C. Schulman, C. Wang, W. Weidner и F. C. W. Wu.

Дефицит андрогенов, развивающийся с возрастом, привлекает к себе постоянно растущий интерес и вызывает широкую дискуссию специалистов во всем мире. Демографическая ситуация в настоящее время свидетельствует о нарастании в популяции доли мужчин старшего и пожилого возраста. Многочисленными исследованиями показано возрастное падение циркулирующего тестостерона (Т), и поэтому значительный процент мужчин старше 60 лет имеют содержание Т в сыворотке ниже нижней границы нормы, характерной для мужчин 20—30 лет.

В результате встает принципиальный вопрос: будут ли пожилые мужчины с дефицитом Т получать положительный результат при проведении лечения препаратами Т и каков будет риск, ассоциированный с таким вмешательством?

В последние 10 лет получены доказательства положительного влияния лечения андрогенами, влияющими на ряд органов-мишеней у мужчин с андрогенным дефицитом, а исследования последнего времени показали кратковременный положительный эффект терапии Т у пожилых мужчин, который сходен с таковым у мужчин молодого возраста. Результаты продолжительного применения экзогенного Т в популяции старых мужчин ограничены, и требуются дополнительные данные о специфическом риске такой терапии для сердечно-сосудистой системы и предстательной железы. Ответ на ключевой вопрос с учетом положительных эф-

фектов Т, поможет ли он сдерживать процесс старения, остается открытым.

Рекомендации, которые будут изложены ниже, были подготовлены для ISA и также для ISSAM в заключительной дискуссии с активным участием делегатов 4-го Конгресса ISSAM в Праге в феврале 2004 г. Членам национальных ассоциаций ISA было предложено внести свои комментарии к первоначальной версии выработанных рекомендаций. Представители Европейской ассоциации урологов участвовали в подготовке окончательной версии данного документа. Документ не претендует на аргументированное доказательство обоснованности каждой рекомендации. Такой всеобъемлющий подход был сделан в методическом руководстве "Тестостерон и возраст" в Медицинском институте (Вашингтон, 2004). Рекомендации будут подвергаться ревизии по мере расширения наших знаний и поступления новых данных.

*Рекомендация 1*

Определение возрастного гипогонадизма<sup>1</sup> (Late-onset hypogonadism, LOH).

Клинический и биохимический синдром, ассоциированный с нарастающим возрастом и характеризующийся типичными клиническими симптомами и дефицитом циркулирующего Т. Это может приводить к существенному ухудшению качества жизни, оказывать неблагоприятное влияние на функцию целого ряда систем организма.

*Рекомендация 2*

Возрастной гипогонадизм как синдром характеризуется следующими признаками:

1. Легко распознаваемыми признаками — снижением либидо, ухудшением качества и частоты эрекции, особенно ночной эрекции.
2. Изменением настроения с сопутствующим снижением интеллектуальной активности, когнитивной функции.
3. Нарушением сна.
4. Снижением мышечной массы тела, ассоциированной с уменьшением ее объема и силы.
5. Увеличением висцеральной жировой ткани.
6. Уменьшением волосяного покрова и изменением тургора кожи.
7. Снижением минеральной плотности кости с развитием остеопении, остеопороза и увеличением риска переломов.

<sup>1</sup>Полагаю, что для наших специалистов лучше использовать прежний термин — "андрогенный дефицит стареющих мужчин" (ADAM).

### Рекомендация 3

У пациентов с предполагаемым гипогонадизмом обязательно должно быть проведено клиническое и биохимическое обследование. Специальные биохимические исследования должны быть выполнены в следующем объеме:

1. Определение концентрации общего Т в сыворотке крови и секс-стероидсвязывающего глобулина (SHBG), для чего необходимо взятие венозной крови в промежутке между 7 и 11 ч. Для подтверждения наличия гипогонадизма наиболее приемлемым параметром является определение уровня общего Т и определение концентрации свободного Т с использованием математического расчета или его определение надежным методом равновесного диализа.

2. В настоящее время нет всеми приемлемой величины нижней границы нормы общего Т, и неясно, чем определяются обнаруженные географические различия — этническими различиями или профессиональным уровнем практикующих врачей. Тем не менее имеется общее согласие, что при уровне общего Т выше 12 нмоль/л или уровне свободного Т выше 250 пмоль/л не требуется назначения заместительной терапии.

Окончательно, основываясь на данных, полученных у молодых взрослых мужчин, достигнут консенсус, что при уровне общего Т ниже 8 нмоль/л или свободного Т ниже 180 пмоль/л необходима заместительная терапия препаратами Т. Поскольку симптомы дефицита Т начинают проявляться при его концентрации в диапазоне 8—12 нмоль/л, решение о назначении терапии должно быть принято для тех конкретных пациентов, у которых исключены другие причины имеющих симптомов гипогонадизма. (Так как существуют различия в используемых технологиях определения Т и в величинах референсных значений его уровня, то в этом случае лаборатория должна выработать свои нормативы концентрации общего и свободного Т<sup>2</sup>).

3. Определение концентрации свободного Т в слюне является достаточно надежным методом, однако данный подход требует дальнейшей стандартизации. Нормативы для взрослых мужчин в большинстве клиник и референсных лабораториях пока отсутствуют.

4. В тех случаях, когда уровень Т не достигает нижней границы нормы для мужчин, рекомендуется провести вторичное определение содержания Т, а также исследовать концентрацию в сыворотке лютеинизирующего гормона и пролактина.

### Рекомендация 4

1. Общеизвестно, что с возрастным фактором ассоциированы изменения функции других эндокринных систем, однако достоверная значимость этих изменений все еще малопонятна. В принципе

<sup>2</sup>Полагаю, что при наличии характерных и выраженных клинических симптомов андрогенного дефицита у пожилых мужчин заместительную терапию Т можно проводить при уровне циркулирующего Т ниже 10 нмоль/л, установленном адекватным методом его определения.

определения гормонов щитовидной железы, кортизола, дегидроэпиандростерона и его сульфатной формы, мелатонина, гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 не требуется при диагностике возрастного гипогонадизма. Однако в тех случаях, когда есть клинические симптомы соответствующих эндокринных нарушений, требуется определение вышеназванных гормонов, равно как и ряда других.

2. Сахарный диабет 2-го типа часто встречается у пожилых мужчин. В настоящее время неясно, какой эффект дает Т на уровень глюкозы крови и на чувствительность к инсулину, поэтому лечение прежде всего должно быть направлено на компенсацию диабета, при этом возможно также и назначение препаратов Т в случае наличия его дефицита у пациента.

3. У стареющих мужчин с жалобами на эректильную дисфункцию необходимо исследовать липидный спектр сыворотки и состояние сердечно-сосудистой системы.

### Рекомендация 5

Четкими показаниями, основанными на клинических симптомах в комплексе с биохимическим подтверждением низкого уровня циркулирующего Т, должен располагать врач, прежде чем назначить заместительную терапию препаратами Т.

### Рекомендация 6

1. Терапия Т абсолютно противопоказана мужчинам, у которых подозревается или уже диагностирован рак простаты и грудной железы.

2. Мужчинам с выраженной полицистемией, нелеченой *slip apnea*, с патологией сердца, с серьезными симптомами обструкции мочеиспускательного тракта, подтвержденной градацией IPSS (International Prostate Symptom Score) или с клиническим подтверждением обструкции тока мочи из мочевого пузыря как следствия увеличенного объема гиперплазированной предстательной железы, также противопоказано назначение заместительной терапии препаратами Т. Незначительная обструкция не является абсолютным противопоказанием для проведения такой терапии. После успешного лечения обструкции противопоказания снимаются.

3. В случае отсутствия определенных противопоказаний возраст пациента как таковой не является противопоказанием для назначения заместительной терапии Т.

### Рекомендация 7

1. Препараты естественного Т должны использоваться для заместительной терапии. Все доступные в настоящее время препараты Т для внутримышечного, подкожного, внутрикожного, а также для орального и защежного введения являются безопасными и эффективными. Лечащий врач должен обладать как достаточными знаниями и конкретным пониманием фармакокинетики, так и информацией о положительных и побочных эффектах ка-

ждого препарата. Выбор препарата должен проводиться совместно врачом и пациентом.

2. В случае возникновения противопоказаний в процессе лечения (особенно карциномы предстательной железы) требуется быстрое прекращение заместительной терапии Т. Препараты короткого действия (трансдермальные, оральные, защечные) у пациентов с возрастным гипогонадизмом должны быть предпочтительными по сравнению с длительнодействующими (внутримышечные, подкожные), так называемыми депо-препаратами.

3. Имеется недостаточно данных для того, чтобы определить, на каком уровне нужно поддерживать циркулирующий Т в процессе заместительной терапии с учетом ее эффективности и безопасности. На данный момент, учитывая объем наших знаний, необходимо стремиться к поддержанию концентрации Т в крови на уровне, характерном для мужчин молодого возраста. Важно избегать физиологического уровня Т. Несмотря на желательность поддерживать суточный ритм Т, к этому не надо стремиться при проведении заместительной терапии.

#### *Рекомендация 8*

1. Алкиламещенные препараты, такие как 17 $\alpha$ -метилтестостерон, абсолютно противопоказаны, так как они оказывают гепатотоксическое действие и поэтому не должны назначаться больным.

2. В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать проведение заместительной терапии пожилым мужчинам дегидротестостероном, равно как и другими стероидами, такими как дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон сульфат, андростендиол и андростендион.

3. Хорионический гонадотропин стимулирует продукцию Т клетками Лейдига, однако у стареющих мужчин этот эффект слабее, чем у молодых. Поскольку недостаточно информации об эффективности и побочном действии лечения хорионическим гонадотропином у пожилых мужчин, то его использование не рекомендуется для терапии возрастного дефицита.

#### *Рекомендация 9*

Улучшение признаков и симптомов дефицита Т должно быть тщательно прослежено, и в случае отсутствия положительной динамики, ухудшения состояния пациента терапию Т прекращают.

#### *Рекомендация 10*

Ректальное пальпаторное исследование предстательной железы и определение в сыворотке простатического специфического антигена обязательны у мужчин старше 45 лет, равно как и определение объема железы, прежде чем будет назначена терапия Т. В первые 12 мес лечения состояние простаты исследуют ежеквартально, а затем 1 раз в год. Трансректальная биопсия предстательной железы

под контролем ультразвука показана только в том случае, если результаты ректальной пальпации и уровень простатического специфического антигена в сыворотке указывают на возможную карциному предстательной железы.

#### *Рекомендация 11*

Терапия Т обычно сопровождается повышением настроения и улучшением общего самочувствия. Появление существенных негативных отклонений в поведении больного при лечении Т диктует необходимость модификации дозы препарата или прекращения терапии.

#### *Рекомендация 12*

Полицетемия периодически развивается в процессе лечения Т. Периодическое гематологическое исследование необходимо, например, перед назначением терапии, каждые 3 мес в течение 1-го года, а затем 1 раз в год. Возможно, потребуется изменение дозы препарата.

#### *Рекомендация 13*

Плотность костной ткани увеличивается в процессе заместительной терапии, возможно уменьшение частоты переломов. Поэтому оценка плотности костной ткани желательна с интервалом 1 раз в 2 года.

#### *Рекомендация 14*

У некоторых пациентов с эректильной дисфункцией и низким уровнем Т лечение одним Т не приносит положительного результата. В этом случае дополнительно в терапию можно включить ингибиторы фосфодиэстеразы-5. И наоборот, пациенты с эректильной дисфункцией и низким уровнем Т, которые не отвечают положительно на ингибиторы фосфодиэстеразы, требуют дополнительного включения в терапию препаратов Т.

#### *Рекомендация 15*

Пациенты, которым успешно проведена терапия по поводу рака предстательной железы, но у которых развился клинический гипогонадизм, являются кандидатами на заместительную терапию Т спустя достаточный срок после завершения лечения рака простаты. При этом необходимо исключить наличие остаточной опухоли. Пациент должен быть информирован о возможном риске, равно как и о положительных эффектах такой терапии. В этом случае он должен находиться под тщательным наблюдением. Нет надежных аргументов "за" и "против" данной рекомендации. Врач должен иметь хороший опыт и знания для принятия решения в каждом конкретном случае.

Н. П. Гончаров (Москва)

## НОВЫЕ ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ"

Разработка редакцией журнала "Проблемы эндокринологии" новых требований к оформлению рукописей обусловлена стремлением следовать общемировым тенденциям развития доказательной медицины. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы", составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

В журнале "Проблемы эндокринологии" публикуются статьи по клинической и экспериментальной эндокринологии, содержащие новые данные. Журнал печатает статьи по собственно эндокринологической проблеме (гистология, физиология, биохимия, этиология, патогенез, профилактика, лечение, эпидемиология эндокринных заболеваний, гормонотерапия, первичная патология эндокринной системы).

Редакция не рассматривает работы, результаты которых уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие издания, как отечественные, так и зарубежные.

При направлении статьи в редакцию необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Статья должна быть напечатана через двойной интервал на бумаге формата А4 (210 × 297 мм). Размеры полей: верхнее — 25 мм, нижнее — 25 мм, левое — 35 мм, правое 25 мм. При наборе на компьютере используется шрифт Times New Roman Суг размером 14 пунктов, черного цвета, выравнивание по ширине. Первая строка абзаца — отступ на 15 мм.

2. На 1-й странице указываются инициалы, фамилия автора, название статьи, полное название лаборатории (отдела) и учреждения, из которого выходит статья, звание и ученая степень руководителя лаборатории (отдела) и учреждения. В том случае, если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью меток соотносить каждого автора с его организацией.

3. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи в обязательном порядке подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса, телефона и факса (служебного или домашнего) или адреса электронной почты.

4. Объем оригинальной работы не должен превышать 9 с. машинописного текста, заметок из практики — 3 с., лекций — 8—10 с., обзора литературы — 18—20 с., рецензий, хроники — 3 с. При подготовке обзоров статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

5. Объем графического материала минимальный. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения "верх", "низ". Если рисунки ранее уже публиковались, укажите оригинальный источник и представьте письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях

**Черно-белые штриховые рисунки.** Формат файла — TIFF (\*.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.); режим — bitmap (битовая карта); разрешение — 600 dpi (пиксели на дюйм); серые заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку или на черную заливку; рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от "пыли" и "царапин"; ширина рисунка не более 180 мм, желательно не исполь-

зовать ширину от 87 до 150 мм; высота рисунка не более 200 мм (с учетом запаса на подрисуючную подпись); размер шрифта подписей на рисунке не менее 7 pt (7 пунктов); возможно использование сжатия LYW или другого; носители — floppy 3,5" (1,44 MB), Zip 100 MB, DD-ROM, CD-R, CD-RW. Программы Word и Excel просьба не использовать.

**Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами.** Платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый; формат файла рисунка — TIFF (расширение \*.tif); программа, в которой выполнена публикация, — PageMaker 6.5; CorelDRAW 7 или 8; цветовая модель — CMYK; разрешение — более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пиксели на 1 см; рисунок должен быть связан с публикацией; возможно использование сжатия LZW; не использовать цвета PANTONE; носители — Zip 100 MB; компакт диск CD-ROM.

6. На отдельном листе прилагаются подрисуючные подписи в порядке нумерации рисунков. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к фотографиям следует указать степень увеличения, метод окраски (или импрегнации) препарата.

План построения статей следующий: "Введение", "Материалы и методы", "Результаты", "Обсуждение" (допускается объединение двух последних разделов в один — "Результаты и их обсуждение"), "Выводы" по пунктам, Список литературы, Резюме.

В разделе "Материалы и методы" должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн). В частности, указывается вариант исследования: одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование случая—контроль). Должны быть описаны критерии включения в исследование и исключения из него (а не простое указание диагноза). Обязательно упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскирования ("ослепления") при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях. В этом разделе необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики и производителя, а также названия коммерческих наборов для гормонального и биохимического исследования с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования на них необходимо привести соответствующие литературные ссылки.

Необходимо указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения). Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы, или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру 1983 г. В экспериментальных работах необходимо указать вид и количество использованных животных, а также применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных строго в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденными приказом Минздрава СССР.

8. Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела "Материалы и методы". Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости "р" (например, "критический уровень значимости при проверке

статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05"). В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости "р" для используемого статистического критерия (а не просто "р < 0,05" или "р > 0,05"). Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий  $\chi^2 = 12,3$ ; число степеней свободы  $df = 2$ ,  $p = 0,0001$ ).

Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например,  $M$  — выборочное среднее,  $m$  (SEM) — ошибка среднего, STD — выборочное стандартное отклонение,  $p$  — достигнутый уровень значимости. При использовании выражений типа  $M \pm m$  необходимо указать значение каждого из символов, а также объема выборки ( $n$ ).

Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего — еще на один знак точнее.

Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

9. Резюме объемом не более 150 слов должно обеспечить понимание главных положений статьи и того нового, что в ней содержится. Текст представляется на двух языках: русском и английском. В резюме должны быть изложены цель исследования, основные процедуры (отбор объектов исследования или экспериментальных животных; метод формирования групп), основные результаты и выводы. Под резюме после обозначения "ключевые слова" помещают от 3 до 10 ключевых слов.

10. Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте. Не следует повторять в тексте все данные из таблиц и иллюстраций. Каждая таблица набирается на отдельной странице и печатается через 1,5 интервала.

11. Цитаты, приводимые в статье, выверяются и на полях заверяются автором. В сноске указывается источник (название, издание, год, том, выпуск, страница).

12. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

13. Автор должен разметить в статье все формулы и отдельные символы.

14. Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Не следует использовать сокращения (аббревиатуры) в названии статьи, вы-

водах и резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). Названия ферментов тканевых препаратов, буферов суспензионных сред и экспериментальных методов (за исключением ЭПР, ЯМР, ЦД, ДОВ) не сокращаются. Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают его структуру. Не допускаются смешанные сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращения.

15. При составлении списка литературы необходимо руководствоваться следующими требованиями. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставным списком литературы, в котором перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). В список литературы включаются работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7—8 лет и только в отдельных случаях — более ранние публикации. В лекциях библиографические ссылки не приводятся. К таким статьям прилагается литература, рекомендуемая по данному вопросу, расположенная в алфавитном порядке без номеров.

16. В списке цитируемой литературы указываются: а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, страницы "от" и "до"; б) для журнальных статей — фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, страницы "от" и "до"; в) для диссертаций — фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

17. При публикации переработанных статей указывается дата поступления переработанного экземпляра в редакцию.

18. Редакция оставляет за собой право редактирования статей, а также изменения стиля оформления, не оказывающего влияния на содержание. Кроме того, редакция может потребовать от автора предоставления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты.

Статьи следует направлять по адресу: 119992, Москва, Б. Пироговская, 2, строение 5. Тел. (095) 248-72-46.

Редакция журнала "Проблемы эндокринологии"