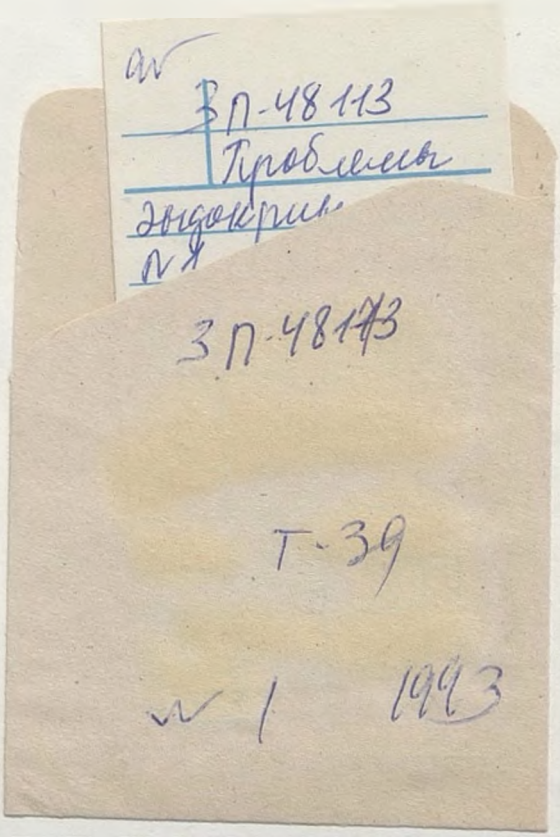
ISSN 0375-9660

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 39·1993
МОСКВА
МЕДИЦИНА

1


ЗП-48113
Проблемы
эндокрин.
№
ЗП-48173
Т-39
№ 1 1993

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 39 январь — февраль № 1

Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

◆

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

МОСКВА «МЕДИЦИНА», 1993

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

Дедов И. И., Абугова И. А., Шишко П. И., Шамхалова М. Ш. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом на ранних этапах его развития; опыт лечения иммуносупрессантом азатиоприном 3

Шишко П. И., Древаль А. В., Садыкова Р. Е., Ефуни С. С., Матюков А. Э., Абугова И. А., Полянская И. С., Скуйбин Б. Г., Филатов А. В. Иммунологические характеристики больных инсулинзависимым сахарным диабетом с различной длительностью заболевания 8

Ефимов А. С., Сергиенко А. А., Воробец З. Д., Сергиенко Л. М. Активность мембраносвязанной протеинкиназы С и АТФаз эритроцитов при диабетической ангиопатии 11

Шагаева М. М., Славина Л. С., Собенин И. А., Орехов А. Н. Атерогенные свойства сывороток крови детей, больных сахарным диабетом I типа 14

Древаль А. В., Суздальницкий Р. С., Древаль Т. П., Владимиров П. В., Байрамкулов Х. Д., Титова Г. В., Гребенев Д. Е., Аныкина Н. В. Автоматизированный расчет параметра RD в эугликемическом инсулинемическом клэмпе 15

Абусуев С. А., Хачиров Дж. Г., Ахмедханов А. А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета в Дагестане 21

Мазуров В. И., Святова Л. Е., Даниличев В. Ф., Черемисин В. М., Гуревич К. Я., Пасхина М. Н., Михальцов А. Н. Дифференцированный подход к лечению аутоиммунной офтальмопатии 24

Расовский Б. Л., Димова М. Н., Кисслева Т. П., Ахмедьянова Л. Г., Минина В. М. Антигены системы HLA при узловых образованиях щитовидной железы 28

Трофимов В. М., Мазуров В. И., Архипов В. Ф., Климко Н. Н. Некоторые показатели углеводного обмена у больных до и после удаления инсулиномы 30

Серпуховитин С. Ю., Трунин Ю. К., Арапова С. Д. Диагностика и хирургическое лечение микрокортикотропином . . 33

Ивлев А. А., Гончаров Н. П. Изотопный состав углерода плазмы крови у больных с эндокринными заболеваниями 36

Обучение самоконтролю больных с хроническими эндокринными заболеваниями

Максимова В. П., Андрианова Е. А., Лебедев Н. Б., Дедов И. И. Школа обучения детей и подростков, больных сахарным диабетом: первый опыт и перспективы 40

Экспериментальная эндокринология

Бабичев В. Н., Перышкова Т. А., Адамская Е. И. Состояние гипофизарно-гонадальной системы у самцов крыс при диабете (экспериментальное исследование) 42

Колесник Ю. М., Орестенко Ю. Н., Абрамов А. В. Состояние вазопрессин-, окситоцин- и кортиколиберинсинтезирующих структур гипоталамуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс различного пола 45

Зарайская И. Ю., Александрова Е. А., Лукашев А. О., Швыркова Н. А. Особенности обучения активному избеганию крыс со стрептозотоциновым диабетом 48

Гончарова Н. Д., Мхитарова Л. А. Гормональная функция коры надпочечников в условиях «медицинской кастрации», индуцированной пролонгированной инфузией агонистов люлиберина 51

Ширшев С. В., Кеворков Н. Н. Зависимость иммуномодулирующих эффектов хорионического гонадотропина от исходной функциональной активности спленоцитов, реализующих адоптивный иммунный ответ 54

Обзоры 57

CONTENTS

Clinical Endocrinology

Dedov, I. I., Abugova, I. A., Shishko, P. I., Shamkhalova, M. Sh. Cellular and humoral immunity of diabetics at the early stages of the disease development: experience gained in the treatment with azathioprin, an immunosuppressant

Shishko, P. I., Dreval, A. V., Sadykova, R. E., Efuni, S. S., Matyukov, A. E., Abugova, I. A., Polyanskaya, I. S., Skuibin, B. G., Filatov, A. B. Immune characteristics of patients with insulin-dependent diabetes mellitus with various duration of the disease

Yefimov, A. S., Serghiyenko, A. A., Vorobets, Z. D., Serghiyenko, L. M. Activities of membrane-bound proteinkinase C and red cell ATPases in diabetic angiopathy

Shagayeva, M. M., Slavina, L. S., Sobenin, I. A., Orekhov, A. N. Blood serum atherogenicity in children with type I diabetes mellitus

Dreval, A. V., Suzdalnitsky, R. S., Dreval, T. P., Vladimirov, P. V., Bairamkulov, Kh. D., Titova, G. V., Grebenev, D. E., Anykina, N. V. Automated calculation of the RD parameter in euglycemic insulinemic clamp

Abusuyev, S. A., Khachirov, J. G., Akhmedkhanov, A. A. Diabetes mellitus epidemiology in Daghestan

Mazurov, V. I., Svyatova, L. Ye., Danilichev, V. F., Cheremisin, V. M., Gurevich, K. Ya., Paskhina, M. N., Mikhaltsov, A. N. Differentiated approach to the treatment of autoimmune ophthalmopathy

Rasovsky, B. L., Dimova, M. N., Kiselyova, T. P., Akhmedyanova, L. G., Minina, V. M. HLA antigens in nodular formations of the thyroid

Trofimov, V. M., Mazurov, V. I., Arkhipov, V. F., Klimko, N. N. Some carbohydrate metabolism parameters in the patients prior to and after removal of insulinoma

Serpukhovitin, S. Yu., Trunin, Yu. K., Arapova, S. D. Diagnosis and surgical treatment of microcorticotropinomas

Ivlev, A. A., Goncharov, N. P. Isotopic composition of blood plasma carbon in patients with endocrine diseases

Automonitoring Training for Chronic Endocrine Patients

Maximova, V. P., Andrianova, Ye. A., Lebedev, N. B., Dedov, I. I. School for training of children and adolescents suffering from diabetes mellitus: The first experience and prospects

Experimental Endocrinology

Babichev, V. N., Peryshkova, T. A., Adamskaya, Ye. I. The hypophyseogonadal system of male rats with diabetes: An experimental study

Kolesnik, Yu. M., Orestenko, Yu. N., Abramov, A. V. Vasopressin, oxitocin, and corticoliberin-synthesizing hypothalamic structures in rats of both sexes with induced diabetes mellitus

Zaraiskaya, I. Yu., Alexandrova, Ye. A., Lukashev, A. O., Shvyrkova, N. A. Active avoidance training of rats with experimental diabetes mellitus

Goncharova, N. D., Mkhitarova, L. A. Hormonal function of the adrenal cortex in "medical castration" induced by prolonged infusion of LH releasing factor agonists

Shirshev, S. V., Kevorkov, N. N. Relationship between chorionic gonadotropin immunomodulating effects and the initial functional activity of the splenocytes mediating the adoptive immune response

Review of Literature

Госуд. Центр. Медицинская библиотека Министерства Здравоохранения
П48173

Спонсоры

Фирма «ЭЛИ ЛИЛЛИ» (США)

Беринтер Ингельхайм. Фарма ГмбХ, Вена

© Издательство «Медицина», 1993

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092:612.017.1]-07

И. И. ДЕДОВ, И. А. АБУГОВА, П. И. ШИШКО, М. Ш. ШАМХАЛОВА

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЕГО РАЗВИТИЯ; ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССАНТОМ АЗАТИОПРИНОМ

Эндокринологический научный центр (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Общеизвестна концепция аутоиммунного механизма развития сахарного диабета I типа (ИЗСД), а также конкретная роль различных звеньев иммунной системы в процессе агрессии против β-клеток поджелудочной железы и как следствие их гибели — дефицит инсулина — мощный шлейф гормонально-метаболических нарушений [4, 5], которые со временем приводят к нарушению практически всех функциональных систем организма. Аутоиммунные процессы носят генерализованный характер, что подтверждено высокой частотой определяемости аутоантител не только к β-клеткам, но и к антигенам многих органов больного ИЗСД. Поэтому совершенно реальным представляется допущение инициальной роли аутоиммунной агрессии в формировании поздних диабетических осложнений и прежде всего микро- и макроангиопатии, особенно поражения микроциркуляторного русла — основного поля действия иммунокомпетентных клеток, места перехода лимфоидных клеток и гранулоцитов в интерстиций сосудов [6]. В основе развития микроангиопатии лежат не только метаболические нарушения, но и глубокие изменения со стороны иммунологического «надзора» организма, в частности установлены прямая связь с системой гистосовместимости, дефект Т-супрессоров, появление клонов Т-киллеров и Т-хелперов, включение цитолитических процессов через комплемент и т. д. [7, 12, 14]. Определяющую роль преимущественного поражения тех или иных органов и тканей, возможно, играют генетические структуры, в частности антигены главного комплекса гистосовместимости человека, локализованного на коротком плече 6-й хромосомы. Вероятно, высокая степень поражения сосудов сетчатки и почек у больных сахарным диабетом I типа обусловлена и интенсивностью кровотока в этих органах. Поэтому в последнее время наряду с обычной лечебной тактикой ведения больных ИЗСД — оптимальная компенсация дефицита инсулина и коррекция гормонально-метаболических нарушений — ведется поиск средств, направленных на подавление аутоиммунной агрессии, на нормализацию ключевых звеньев иммунной системы [8, 10, 13, 15].

При использовании иммуносупрессоров в комплексной терапии ИЗСД получены обнадеживающие результаты: снижение титра антител к антигенам β-клеток (в острую фазу распада), повышение функциональных резервов оставшегося пула β-клеток, снижение дозы инсулина вплоть до полной его отмены и др.

В настоящей статье обобщен наш первый опыт лечения больных ИЗСД иммуносупрессантом азатиоприном. В качестве органа-мишени для изучения была взята почка.

Материалы и методы

Обследовано 40 больных сахарным диабетом I типа с длительностью диагностированного заболевания от 1 до 12 мес, в том числе 22 женщины и 18 мужчин в возрасте от 16 до 32 лет. Исследование проводилось в условиях компенсации заболевания. Критериями компенсации служили уровень гликемии натощак до 8 ммоль/л, через 2 ч после приема пищи до 11 ммоль/л, средняя амплитуда гликемических колебаний не превышала 5,5 ммоль/л, суточная глюкозурия, не превышающая 5 % сахарной ценности пищи, отсутствие кетоновых тел в моче, нормолипидемия. Всем больным проводилась интенсифицированная инсулинотерапия посредством применения инъекторов типа «Новопен» и «Пливапен» препаратами инсулина человека. Адекватность дозы получаемой больным инсулинотерапии определялась с помощью расчета требуемой дозы с учетом остаточной функции поджелудочной железы (С-пептид) [1]. Таким образом, больные были обследованы в условиях, исключающих передозировку инсулина. Все обследованные больные не имели клинических признаков осложнений диабета. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, проживающих в Москве, сходных по возрасту и полу с обследованными больными ИЗСД.

Всем больным было проведено общеклиническое обследование. Субпопуляции лимфоцитов (LT1, LT4, LT8, DR, CD21) определяли методом проточной цитометрии. В основе метода лежит выявление на поверхности иммунокомпетентных клеток специфических рецепторов (кластеров дифференцировки) с помощью моноклональных антител. Фагоцитарное звено иммунитета (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) определяли с помощью St 883. Иммуноглобулины классов M, G, A определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических сывороток.

HLA-типирование проводили стандартным методом комплементзависимой цитотоксичности с использованием набора гистотипирующих сывороток производства «Behring Institute» и Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови.

Уровень пяти первых компонентов комплемента и общую активность классического пути определяли на микропанелях методом половинного лизиса эритроцитов барана, используя реагенты производства «Реком» Вятского НИИ гематологии и переливания крови.

Уровень С-пептида изучали радиоиммунологическим методом с использованием стандартных тест наборов Минского завода эндокринных препаратов.

Для морфологического исследования ткань почек была получена с помощью прижизненной чрескожной пункционной биопсии органа. Для световой микроскопии ткань почки окрашивали гематоксилином и эозином, азаном, толуидиновым синим, конго красным и по Ван Гизону. Для проведения электронной микроскопии ткани почек материал фиксировали в жидкости Карновского. Полутонкие срезы окра-

Таблица 1

Распределение антигенов HLA-системы у больных ИЗСД длительностью до 1 года с разными показателями клеточного иммунитета

Антиген HLA	Частота антигена, %		
	группа больных		контроль (n=50)
	1-я (n=30)	2-я (n=10)	
A1	30,7	31,1	21,3
A9	43,6*,***	30,2	30,9
A10	19,1	10,7	14,7
B5	17,1	17,2	16,3
B8	29,7*	20,7	11,4
B12	12,0	12,1	7,1
B15	21,7*	17,4	10,2
B16	12,7	9,9	5,3
B18	21,4*	14,2	7,1
B27	15,1	14,0	8,1
DR3	89,7**,***	71,2	25,4
DR4	87,7**,***	64,2	17,7

Примечание. Достоверность показателя в сравнении с контролем одна звездочка — $p<0,05$, две — $p<0,01$, три звездочки — достоверность различий между 1-й и 2-й группами $p<0,05$.

шивали метиленовым синим — азуром II-фуксином, ультратонкие срезы окрашивали уранилацетатом и нитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в электронном микроскопе ЕМ-410 фирмы «Филипс» (Голландия). Для проведения электронно-микроскопической иммуногистохимии ткани почки материал замораживали в жидком азоте при —156 °С, готовили криостатные срезы толщиной 14 мкм, обрабатывали антисыворотками к иммуноглобулинам A, M, G, компонентам C3 и C9 комплемента, антигенам DR, инсулину; далее срезы фиксировали в тетраоксиде осмия и готовили биопсаты для электронной микроскопии по обычной методике, просматривали в электронном микроскопе ЕС-410 фирмы «Филипс» (Голландия).

Статистическую обработку материала проводили на копьютере IBM с использованием программ «Microstat» и «Statgraph».

Результаты и их обсуждение

При анализе субпопуляций лимфоцитов в крови больных ИЗСД с длительностью заболевания до 1 года обнаружены сдвиги в сторону активации иммунной системы. Содержание Т-лимфоцитов у больных было значительно выше контрольного значения (84±4 и 70±5 % соответственно; $p<0,05$); абсолютное количество Т-лимфоцитов составило $(3,6\pm0,18)\cdot10^9$/л и $(2,0\pm0,15)\cdot10^9$/л соответственно ($p<0,05$). Распределение субпопуляций Т-лимфоцитов было сдвинуто в сторону Т-хелперов-индукторов и соотношение Т-хелперы-индукторы/Т-супрессоры-цитотоксические равнялось 2,7±0,7 у больных и 1,5±0,7 в контрольной группе ($p<0,05$). Содержание В-лимфоцитов несущественно превышало контрольные значения: 17,3±3 % у больных и 12±2 % в контроле, абсолютное количество $(0,67\pm0,7)\cdot10^9$/л и $(0,45\pm0,04)\cdot10^9$/л соответственно ($p<0,05$). Количество клеток, несущих HLA-DR-рецепторы (*В*-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги), достоверно превышало таковое у здоровых людей (14±4 и 7±2 %, $(0,56\pm0,04)\cdot10^9$/л и $(0,30\pm0,02)\cdot10^9$/л соответственно; $p<0,05$). Показатели фагоцитоза на ранней стадии заболевания не отличались от группы контроля: фагоцитарный индекс 92±4 и 85±10 соответственно ($p>0,05$), фагоцитарное число 9±3 и 10±2 соответственно ($p>0,05$).

Изучение гуморального иммунитета по трем основным классам иммуноглобулинов A, M, G выявило характерную динамику их изменений: на ранних сроках заболевания оказалась достоверно повышенной концентрация IgG (2500±±65 мг%, в контроле 1200±37 мг%; $p<0,01$) и IgM (775±77 мг%, в контроле 482±11 мг%; $p<0,01$) при менее значимом повышении концентрации IgA (351±17 мг%, в контроле 300±17 мг%; $p<0,05$).

Таким образом, на ранних этапах развития сахарного диабета (до 1 года) обнаружены дисбаланс между Т- и В-клеточными составляющими иммунитета и особо выраженные изменения в его гуморальном звене.

Общепризнанная концепция ассоциации антигенов системы HLA с развитием ИЗСД и его осложнений учитывает многообразие ее функций, включая механизмы двойного распознавания, межклеточного взаимодействия и т. д. Широко известны корреляции антигенов различных классов HLA-системы со степенью риска заболевания диабетом, определена ведущая роль антигенов II класса в развитии ИЗСД и его осложнений. Полагают, что повышенная экспрессия HLA-антигенов I класса (B8, B15, B18) вторична к повышению экспрессии HLA-DR3- и HLA-DR4-антигенов как неравновесное сцепление между ними [11].

Нами предпринята попытка выявить ассоциацию антигенов I и II классов HLA со степенью изменений клеточного звена иммунитета, что позволило бы определить зависимость активации иммунных реакций от генетических маркеров. Критерием степени выраженности изменений в иммунном статусе выбран процент отклонения от контрольных величин показателей клеточного иммунитета: значительные отклонения — более 10 %, малые изменения — 3—5 % в сторону как повышения, так и снижения. Таким образом, были сформированы две группы больных: 1-я группа — со значительными отклонениями (n=30), 2-я группа — с малыми изменениями (n=10), в том числе 4 больных с умеренно сниженными показателями клеточного иммунитета. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Кроме известной уже гиперэкспрессии антигенов HLA A9, B8, B15, B18, DR3, DR4, ассоциированной с сахарным диабетом I типа, наше исследование показало прямую зависимость степени иммунологических изменений от экспрессии антигенов HLA A9, наиболее выраженной для HLA DR3 и DR4. В группе больных со значительными иммунными отклонениями (1-я группа) частота экспрессии указанных антигенов достоверно выше, чем в группе больных с малыми иммунными изменениями (2-я группа). Таким образом, HLA-антигены DR3 и DR4 могут служить генетическими маркерами возможной активации иммунной системы.

При исследовании титров C1—C5-компонентов и общей активности классического пути активации комплемента в сыворотке крови больных отмечено достоверное повышение титра C1-компонента комплемента в сравнении с группой контроля. По остальным компонентам достоверных различий в группах больных и здоровых

не было. Однако у 4 больных был отмечен исходно низкий их уровень, что в дальнейшем нами было использовано при решении вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, исследование показало, что при ИЗСД имеют место иммунологические факторы, которые могут способствовать повреждению компонентов сосудистой стенки в процессе адгезии и проникновения иммунореактивных клеток в интерстиций и мезангиум с последующим формированием характерных диабетических микрососудистых изменений. Это дисбаланс Т- и В-клеточного иммунитета, активация гуморального звена иммунитета, острая фаза активации комплемента, а также гиперэкспрессия HLA-антигенов I и II классов. Каково же значение этих факторов воздействия непосредственно на уровне стенки микрососудов?

С целью определения роли обнаруженных изменений в процессе формирования микроангиопатии на ранней стадии заболевания, в частности диабетической нефропатии, была произведена пункционная биопсия почки 6 больным с длительностью ИЗСД от 2 до 12 мес без микроальбуминурии. Данные световой и электронной микроскопии показали различную степень повреждения нефрона: от минимальных изменений, носящих неспецифический характер, до картины начинающегося диабетического гломерулосклероза [2]. Иммунный механизм поражения почек на доклинической стадии формирования диабетической нефропатии был подтвержден иммунофлюоресцентным свечением IgG, IgM, реже IgA, C3- и C9-компонентов комплемента вдоль базальной мембраны капилляров клубочка очагово-грануляторного и линейного характера при электронном иммуногистохимическом исследовании биоптатов. K. Ina и соавт. [9] на экспериментальных животных показали, что гиалиноз афферентной артериолы является ранним проявлением диабетической нефропатии. В нашем исследовании гиалиноз афферентной артериолы был обнаружен у больных без микроальбуминурии. Электронно-микроскопическое исследование показало, что гиалиновые массы аккумулируются в веществе базальной мембраны, при электронной иммуногистохимии была обнаружена положительная реакция на IgM и IgG. Нами также отмечена корреляция высокого содержания IgM и IgG в сыворотке крови с отложением этих же классов иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны на ранних стадиях заболевания. При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов почек на доклинической стадии были найдены макрофагальная и лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, нейтрофилы, макрофаги и тромбоциты в просвете капилляров клубочка, субэндотелиальные и мезангиальные отложения иммунных комплексов. Эти находки свидетельствуют об активности местных иммунных реакций, перераспределении и переходе клеток иммунитета в интерстиций сосудов и мезангий и позволяют предположить их ведущую роль в развитии последующих структурных нарушений с исходом в диабетический узелковый гломерулосклероз. Уместно будет упомянуть об усилении влияния местной гипертензии на активацию миграции гранулоцитов и лимфоцитов в интерстиций и мезангий, что в условиях гиперфильтрации и повышения внутриклубочкового давления усугубляет этот процесс.

При электронной иммуногистохимии с инсулиновыми антисыворотками в субэндотелиальных и мезангиальных отложениях иммунных комплексов была выявлена положительная реакция. Не исключено, что этот инсулиноподобный эффект обусловлен иммунологически активными неферментативно гликозилированными структурами в условиях хронической гипергликемии, на реальность которого указывают ряд авторов [3]. Антигенная стимуляция, несомненно, усиливает переход клеток иммунной системы, в особенности в местах инвазии этого антигена [13]. На ранних стадиях заболевания условием дополнительной антигенной стимуляции может явиться хроническая гипергликемия, отсюда следует крайняя необходимость строгой коррекции углеводного обмена с самых первых дней клинической манифестации ИЗСД. Следующей волной дополнительной антигенной стимуляции становится инсулинотерапия, результатом которой может явиться отложение специфических инсулинсодержащих иммунных комплексов в стенках микрососудов. Эти данные позволяют сделать как минимум три практические рекомендации в тактике лечения ИЗСД: 1) применение инсулинов человека; 2) использование интенсифицированной инсулинотерапии с преимущественным применением инсулинов короткого действия; 3) оптимальная коррекция углеводного обмена, исключающая передозировку инсулина.

Как видно из проведенного исследования, иммунные механизмы являются мощным фактором и в развитии диабетических осложнений, в частности диабетической нефропатии. При этом становится очевидной необходимость корректировать тактику лечения больных ИЗСД начиная с дебюта болезни. Наряду с оптималь-

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, леченных азатиоприном в суточной дозе 2 мг на 1 кг массы тела

№ больного	Возраст, годы	Длительность заболевания	Экспрессия антигенов HLA DR	Длительность клинической ремиссии, мес	С-пептид, нг/мл	
					до лечения	после лечения
1	32	5 мес	DR1, DR3	36*	0,4	1,2
2	19	3 мес	DR1, DR4	21*	0,5	1,4
3	25	2 мес	DR3, DR7	7	0,4	1,6
4	36	3 мес	DR3	4	0,3	0,9
5	23	4 мес	DR3, DR7	4	0,2	0,7
6	24	1 мес	DR4	4	0,3	1,1
7	21	2 мес	DR4, DR7	5*	0,7	1,3
8	27	1 мес	DR3, DR7	4*	0,8	1,6
9	24	1 год	DR4, DR7	—	0,2	0,6
10	25	2 года	DR1, DR4	—	0	0,2
11	27	1,5 года	DR3	—	0,2	0,5
12	18	3 года	DR3, DR4	—	0,1	0,4
13	19	1,5 года	DR4	—	0,2	0,4
14	19	2 мес	DR3, DR4	—	0,3	0,3
15	16	1 мес	DR3, DR4	—	0,03	0,1
16	17	6 мес	DR4	—	0,2	0,2

* Клиническая ремиссия продолжается до настоящего времени.

Таблица 3

Влияние иммуносупрессивной терапии азатиоприном в дозе 2 мг/кг в сутки на показатели клеточного иммунитета у больных вновь выявленным сахарным диабетом I типа ($M \pm m$)

Показатель клеточного иммунитета	До лечения	На фоне иммуносупрессивной терапии азатиоприном				
		через 2 мес	через 3 мес	через 4 мес	через 5 мес	через 6 мес
LT1						
%	74,58±1,83	71,08±2,04	68,83±1,85	68,50±1,76	67,58±1,66	65,83±1,40
абс. $\cdot 10^9$/л	2,8875±0,1605*	2,6550±0,1458*	2,4375±0,1296**	2,1458±0,1083**	1,9500±0,0657**	1,7708±0,0415
LT4						
%	47,00±2,80	40,83±2,71	39,17±2,67	38,00±2,74	35,58±2,68	36,00±2,75
абс. $\cdot 10^9$/л	1,9408±0,1347**	1,7608±0,1302**	1,6008±0,1164**	1,3683±0,1100**	1,2308±0,0770**	1,0608±0,0634
LT8						
%	27,58±1,03	29,58±0,90	28,91±0,81	28,33±0,92	28,66±1,19	29,17±0,83
абс. $\cdot 10^9$/л	0,7025±0,338	0,9508±0,0490	0,9125±0,0452	0,8500±0,0469	0,7675±0,0356	0,7108±0,0356
DR						
%	12,58±1,31	10,41±0,72	9,41±0,65	8,33±0,51	8,25±0,60	7,76±0,58
абс. $\cdot 10^9$/л	0,4583±0,0312*	0,4333±0,0278*	0,4042±0,0261**	0,3833±0,0252**	0,3492±0,0239**	0,3233±0,0164
CD21						
%	15,92±1,37	13,58±0,75	12,75±0,92	12,00±0,86	11,08±0,80	10,50±0,69
абс. $\cdot 10^9$/л	0,5750±0,0273*	0,5433±0,0244*	0,4983±0,0205*	0,4633±0,0204**	0,4475±0,0172**	0,4392±0,0149

Примечание. Достоверность различий между показателями до лечения и через 2, 3, 4, 5, 6 мес лечения: одна звездочка — $p<0,05$, две — $p<0,01$.

ным режимом компенсации углеводного обмена (диета, физические нагрузки, интенсифицированная инсулинотерапия) целесообразно подключение средств воздействия на иммунную систему организма с самых ранних этапов развития заболевания.

Учитывая патогенетическое действие иммуносупрессантов на клеточные иммунные реакции, выработку антител, образование иммунных комплексов, подавление продукции интерферона, мы начали использовать их в лечении впервые выявленного ИЗСД с 1985 г. В качестве иммуносупрессанта использовали азатиоприн. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии с помощью шприц-ручек «Новопен» (Дания) и «Пливапен» (СФРЮ) по достижении компенсации нарушений углеводного обмена 16 больным с вновь выявленным ИЗСД назначали азатиоприн в суточной дозе 2 мг на 1 кг массы тела в два приема, начиная с 25 мг в сутки, постепенно увеличивая дозу под строгим ежедневным контролем элементов периферической крови. По достижении указанной терапевтической дозы лечение проводилось при еженедельном контроле количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в периферической крови. При появлении у больного интеркуррентного заболевания (ОРВИ, грипп в нашем исследовании) в условиях проведения иммуносупрессивной терапии дозу препарата временно снижали до 50 мг в сутки. При такой тактике назначения азатиоприна только у 1 больного был отмечен побочный эффект в виде снижения уровня лейкоцитов до $4,0 \cdot 10^9$/л, нивелированный снижением дозы препарата с последующим введением больного на дозе 1,5 мг/кг в сутки. Длительность курса лечения 5—6 мес. Контрольную группу составили 13 больных вновь выявленным ИЗСД, получавших интенсифицированную инсулинотерапию посредством шприц-ручек «Новопен» и «Пливапен», сходных по полу, возрасту, длительности заболевания, показателям клеточного и гуморального иммунитета, комплементарному статусу с исследуемой группой больных. Из исследования были исключены больные с исходно сниженными показателями клеточного иммунитета и комплементарного статуса.

Клиническая характеристика и результаты иммуносупрессивной терапии представлены в табл. 2.

Полная (отмена инсулинотерапии) клиническая ремиссия была достигнута у 8 больных с сохраненной остаточной функцией β-клеток на 2-м и 3-м месяце приема препарата. Длительность ремиссии составила 36, 21, 5 и 4 мес (у этих 4 больных продолжается до настоящего времени), 7 мес (через 4 мес после окончания курса лечения у больной наступила беременность и мы сочли необходимым назначение дробной инсулинотерапии в суточной дозе 10—12 ЕД) и у 3 больных — 4 мес (самостоятельно прекратили прием препарата через 3 мес лечения по достижении признаков клинической ремиссии и в среднем через 1 мес была отмечена декомпенсация заболевания). У больных с развившейся клинической ремиссией было отмечено повышение уровня С-пептида до нормальных цифр на 3—5-м месяце иммуносупрессивной терапии. У больных с исходным нулевым уровнем С-пептида клиническая ремиссия не была достигнута. Однако уровень С-пептида на фоне приема азатиоприна повысился в среднем до 0,2±0,04 нг/мл, что позволило в ряде случаев уменьшить дозу вводимого инсулина. Необходимо отметить, что больные с развившейся ремиссией имели срок заболевания от 1 до 5 мес, а остальные — более 1 года, только 3 больных с длительностью ИЗСД до полугода не имели клинической ремиссии.

В контрольной группе из 13 больных спонтанная клиническая ремиссия развилась только у 1 больного с длительностью заболевания 2 мес, продолжительность ремиссии составила 3 мес (продолжается до настоящего времени), уровень С-пептида повысился с 0,5 до 1,1 нг/мл. У остальных больных контрольной группы выраженной динамики уровня С-пептида обнаружено не было.

Мы изучали влияние иммуносупрессивной терапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета, комплементарного статуса. Результаты исследования представлены в табл. 3, которая демонстрирует достоверное снижение в процессе лечения исходно повышенных в сравнении с нормой показателей клеточного иммунитета (общего числа Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов-индукторов, а также DR-несущих клеток). В группе контроля такая динамика не

отмечена. Кроме того, на фоне лечения азатиоприном выявлена тенденция к снижению активности всех компонентов и общей активности классического пути активации комплемента преимущественно за счет С1- и С5-компонентов. В группе контроля эти показатели не изменялись при некотором повышении активности С4-компонента. При исследовании содержания в периферической крови иммуноглобулинов выявлено достоверное снижение содержания IgG и IgA.

Таким образом, наше исследование подтвердило эффективность применения иммуносупрессанта азатиоприна в лечении вновь выявленного ИЗСД, причем показана неоспоримая зависимость эффективности иммуносупрессии в достижении клинической ремиссии от длительности заболевания: чем короче период клинических симптомов и длительность заболевания, тем более вероятно развитие клинической ремиссии. Тактика кратковременного перевода на интенсифицированную инсулинотерапию в суточной дозе 10—16 ЕД в периоды психоэмоционального напряжения (например, экзаменационной сессии и т. п.) и при интеркуррентных заболеваниях (ОРВИ, грипп и т. п.) во время клинической ремиссии способствует пролонгированию последней. При назначении больным иммуносупрессивной терапии необходимо предварительное исследование ряда иммунологических показателей: общего числа Т- и В-лимфоцитов, количества Т-хелперов-индукторов, Т-супрессоров-цитотоксических, DR-несущих клеток, статуса комплемента, а также содержания иммуноглобулинов классов А, М, G в периферической крови. Противопоказанием к иммуносупрессии являются исходно сниженные их уровни. Проведенное мониторирование показателей клеточного, гуморального иммунитета, активности классического пути активации комплемента позволило нам косвенно судить и о пользе иммуносупрессии в коррекции иммунологических нарушений как факторов развития микрососудистых осложнений ИЗСД.

Выводы

1. Зависимость степени иммунологических изменений от экспрессии антигенов HLA-Ag наиболее выражена для HLA DR3 и DR4: в группе больных со значительными иммунными отклонениями частота экспрессии указанных антигенов достоверно выше, чем в группе больных с малыми иммунными изменениями.

2. На ранних этапах развития сахарного диабета обнаружены дисбаланс между Т- и В-клеточными составляющими иммунитета, достоверное повышение титра С1-компонента комплемента в сравнении с группой контроля.

3. Эффективность иммуносупрессивной терапии неоспоримо зависит от длительности заболевания: чем короче период клинических симптомов и длительность заболевания, тем вероятнее развитие клинической ремиссии.

4. В процессе лечения иммуносупрессантом азатиоприном отмечено достоверное снижение исходно повышенных в сравнении с нормой показателей клеточного иммунитета (общего числа Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов-индукторов, а также DR-несущих клеток), выявлена тенденция к снижению активности всех компонентов и общей активности классического пути активации комплемента преимущественно за счет С1 и С5 компонентов.

5. Мониторирование показателей клеточного, гуморального иммунитета, активности классического пути активации комплемента позволило косвенно судить и о пользе иммуносупрессии в коррекции иммунологических нарушений как факторов развития микрососудистых осложнений ИЗСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Демидова И. Ю.* Синдром хронической передозировки инсулина у детей с сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
2. *Мухин Н. А., Дедов И. И., Шестакова М. В.* и др. // Тер. арх.— 1990.— № 2.— С. 107—110.
3. Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Данна.— М., 1987.
4. *Bayer A. G.* // Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Therapy.— Edinburgh, 1988.— P. 39—49.
5. *Drash A. L.* // Diabetes in the Young.— Endinburgh, 1991.— N 25.— P. 14—25.
6. *Harlan J. M.* // Blood.— 1985.— Vol. 65.— P. 512—525.
7. *Ilonen J., Surcel H.-M., Mustonen A.* et al. // Dianetologia.— 1984.— Vol. 27, Suppl. 7.— P. 106—108.
8. Immunotherapy of Type I Diabetes / Eds D. Andreani et al.— Chichester, 1989.
9. *Ina M.* // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32.— P. 114—118.
10. *Moncada E., Subira M. L., Goni M. J.* // Ibid.— P. 518—519.
11. *Nerup J., Platz P., Andersen O. O.* et al. // Lancet.— 1984.— Vol. 2.— P. 864—866.
12. *Neumen O., Brandt R., Zühlke H.* // Exp. clin. Endocr.— 1987.— Vol. 89.— P. 112—125.
13. *Osmond D. G.* // J. invest. Derm.— 1985.— Vol. 85, Suppl. 1.— P. 2—9.
14. *Pozzilli P., Sensi M., Al L.* et al. // Diabetologia.— 1984.— Vol. 27, Suppl. 7.— P. 132—135.
15. *Rabinovitch A., Shyler J. S.* // Mediographia.— 1990.— Vol. 12, N 2.— P. 423.

Поступила 23.01.92

I. I. Dedov, I. A. Abugova, P. I. Shishko, M. Sh. Shamkhalova — CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY OF DIABETICS AT THE EARLY STAGES OF THE DISEASE DEVELOPMENT: EXPERIENCE GAINED IN THE TREATMENT WITH AZATHIOPRIN, AN IMMUNOSUPPRESSANT

Summary. A total of 40 patients with type I diabetes mellitus, in whom the disease was diagnosed 1 to 12 months previously, were examined. An imbalance between the T and B cellular components of the immunity was found in the patients with the early stages of the disease, as was an elevated titer of the complement C1 component as against the reference group. The degree of the immunologic shifts was in direct correlation with the HLA A9 antigen expression, this relationship being the most marked in cases with the HLA DR3 and DR4. The incidence of these antigens expression was significantly higher in the patients with marked immunity shifts, than in those with negligible immunity changes. Therapy with an immunosuppressant azathioprin was associated with a noticeable reduction of the initially elevated cellular immunity parameters (total T and B lymphocyte counts, T helpers-inductors, DR carriers) and a trend towards a reduction of all the components and total activity of the classical route of the complement activation predominantly at the expense of the C1 and C5 components. The efficacy of this drug in therapy of new cases of insulin-dependent diabetes mellitus was confirmed, and the undisputable relationship between the efficacy of immunity suppression, that helped achieve a clinical remission, and the disease duration, was demonstrated. Monitoring of the cellular and humoral immunity parameters, of the activity of the classical route of the complement activation permitted an indirect judgement on the usefulness of immunity suppression for the correction of immunity disorders as factors contributing to the development of microvascular disturbances in insulin-dependent diabetes mellitus.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092:612.017.1

П. И. Шишко, А. В. Древаль, Р. Е. Садыкова, С. С. Ефуни, А. Э. Матюков, И. А. Абугова, И. С. Полянская, Б. Г. Скуйбин, А. В. Филатов

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Институт питания РАМН, Институт иммунологии Минздрава РФ, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В манифестации инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД), его течении и развитии осложнений одно из основных мест отводится изменениям в иммунном статусе организма [3, 5, 7, 8]. В деструкции β-клеток островков Лангерганса участвуют как клеточное, так и гуморальное звенья иммунитета. Подтверждением аутоиммунных механизмов развития диабета служит высокая частота определяемости аутоантител не только к β-клеткам, но и ко многим структурам организма. Факты и теории по данному вопросу обстоятельно изложены в обзоре [5]. Поскольку изменения в иммунной системе находят задолго до клинической манифестации диабета, то определение состояния иммунного статуса может иметь прогностическое значение, а у больных диабетом дает возможность проводить иммунокорригирующую терапию на разных сроках течения заболевания.

Однако результаты исследований иммунной системы больных ИЗСД часто противоречивы из-за неоднородности исследуемых групп по длительности заболевания, а также из-за отсутствия HLA-типирования, поскольку носители разных антигенов системы HLA имеют разную степень выраженности иммунных реакций [6]. Поэтому целью настоящего исследования было изучение иммунного статуса больных ИЗСД с разными сроками болезни и определение корреляций между степенью иммунного дисбаланса и носительством антигенов I и II классов системы HLA.

Материалы и методы

Обследованы 3 группы (А, Б, В) больных ИЗСД с разной длительностью заболевания (табл. 1). Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, проживающих в Москве, сходных по возрасту и полу с обследованными больными ИЗСД. Диабет исключался по результатам перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы.

Субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии. Счет клеток проводился на цитометре EPICS-C (фирма «Coulter» Франция).

Фагоцитарное звено иммунитета (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) определяли с помощью культуры стафилококка St 883. Иммуноглобулины классов M, G, A определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических сывороток. HLA-типирование проводили стандартным методом комплементзависимой цитотоксичности [14] с использованием набора гистотипирующих сывороток производства «Behring Institute» и Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови.

Концентрацию глюкозы сыворотки определяли глюкозооксидазным методом, содержание сахара в моче — по цветной реакции с ортотолуидином, ацетон в моче — готовым набором «Ацетотест» для экспресс-анализа. Больные получали инъекции инсулина Actrapid и Monotard в суточной дозе 45±15 ЕД.

Статистическую обработку материала проводили на компьютере IBM с использованием программы «Microstat».

Результаты и их обсуждение

Анализ субпопуляций лимфоцитов крови больных ИЗСД выявил в начальные сроки заболевания сдвиги в сторону активации иммунной системы. Так, в группе А, где продолжительность диабета составила 0,5±0,4 года, процентное содержание и абсолютное количество Т-лимфоцитов ($T_л$) значительно выше, чем в контрольной группе (табл. 2). Распределение субпопуляций $T_л$ было сдвинуто в сторону Т-хелперов-индукторов ($T_{х\text{-}и}$), а отношение Т-хелперов-индукторов/Т-супрессоров-цитотоксических ($T_{х\text{-}и}/T_{с\text{-}ц}$) превышало контрольные значения. Процент В-лимфоцитов ($B_л$) также превышал контрольные значения. Уровень клеток, несущих HLA-DR-рецепторы,

Таблица 1

Клинические характеристики больных с различной длительностью заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных			p	p_1
	А ($n=20$)	Б ($n=20$)	В ($n=20$)		
Длительность диабета, годы	0,5±0,4	3±1,8	15±4,0	<0,001	<0,05
Возраст, годы	20±2,3	22±3,0	25±2,1		
Распределение по полу (м/ж)	12м/8ж	10м/10ж	14м/6ж		
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	5,1±0,3	12,4±1,4	11,9±1,8	<0,05	<0,05
Средняя амплитуда гликемических колебаний, ммоль/л	2,0±0,2	6,0±0,5	5,6±1,1	<0,05	<0,05
Суточная глюкозурия, г/сут	3,5±1,2	25,81±9,15	35,4±9,82	<0,001	<0,001
Доза инсулина, ЕД/сут	20±4,8	46,8±5,1	54,6±4,9	<0,01	<0,05
Ацетонурия, % больных	0	25,4	32,8		
Хронические неспецифические гнойные инфекции, % больных	2	4	60,4	<0,001	>0,05
Декомпенсация диабета, % больных	10	44,8	84,2	<0,001	<0,001

Примечание. p — достоверность показателей между группами А и В, p_1 — между группами А и Б.

Таблица 2

Субпопуляции лимфоцитов в крови больных ИЗСД в разные сроки заболевания

Вид клеток	Группа больных			Контроль ($n=50$)
	А ($n=20$)	Б ($n=20$)	В ($n=20$)	
$T_л$(ЛТ1)	$84\pm4^{а,д}/3,6\pm0,18^{а}$	$68\pm3/1,8\pm0,21$	$57\pm2,18^{а}/0,9\pm0,07^{а}$	$70\pm5/2,0\pm0,15$
$T_{х\text{-}и}$(ЛТ4)	$60\pm2^{б,д}/2,57\pm0,17^{г}$	$40\pm5^{е}/1,05\pm0,06$	$30\pm1,28^{а}/0,48\pm0,02^{а}$	$42\pm5/1,2\pm0,07$
$T_{с\text{-}ц}$(ЛТВ)	$24\pm2^{д}/1,03\pm0,08$	$28\pm4/0,75\pm0,27$	$28\pm2,46/0,52\pm0,08$	$28\pm5/0,8\pm0,09$
$T_{х\text{-}и}/T_{с\text{-}и}$ (ЛТ4/ЛТВ)	$2,5\pm1,0^{д}$	$1,45\pm1,2$	$1,0\pm0,5$	$1,5\pm1,0$
$B_л$(CD21)	$20\pm3^{д}/0,77\pm0,07$	$12\pm3/0,40\pm0,03$	$10\pm2/0,37\pm0,07$	$12\pm2/0,45\pm0,04$
HLA-DR	$14\pm4^{а}/0,56\pm0,04^{а}$	$10\pm1,74/0,38\pm0,08$	$5\pm1,28/0,28\pm0,02$	$7\pm2/0,3\pm0,02$

Примечание. В числителе — процентное содержание, в знаменателе — абсолютное число $\cdot10^9$/л. а — $p<0,05$ достоверность показателей между процентным содержанием лимфоцитов у больных и лиц контрольной группы, б — $p<0,01$ — между процентными показателями больных и лиц контрольной группы, в — $p<0,05$ — между абсолютными показателями в сравнении с контрольными величинами, г — $p<0,01$ — между абсолютными показателями в сравнении с контрольными величинами, д — $p<0,05$ — между показателями групп А и В, е — $p<0,05$ — между показателями групп А и Б. ж — $p<0,05$ — между группой А и контрольными значениями.

т. е. $B_д$, активированные $T_д$, моноциты, макрофаги, был выше нормы.

В дальнейшем с увеличением длительности заболевания (группа Б, $3\pm1,8$ года) большинство показателей, характеризующих клеточное звено иммунитета, выравнивалось до контрольных значений (см. табл. 2).

В группе В, где длительность ИЗСД составила более 15 лет, изменения клеточного иммунитета противоположны изменениям, наблюдавшимся в ранние сроки диабета, т. е. снижение общего числа $T_л$, смещение соотношения $T_{х\text{-}и}/T_{с\text{-}ц}$ в сторону $T_{с\text{-}ц}$. Количество $B_л$ и клеток, несущих HLA-DR-рецепторы, в данной группе существенно не отличалось от контрольных цифр, однако наблюдавшееся снижение этих показателей в сравнении с группой А статистически достоверно.

Полученные с помощью метода проточной цитофлюориметрии результаты подтверждают волнообразный характер изменений в иммунной системе, которые отражают клиническую картину течения диабета. Если исходить из аутоиммунной концепции происхождения ИЗСД, то в ранние сроки болезни активация иммунной системы ведет к элиминации аутоантигена. С увеличением продолжительности диабета наступает выравнивание изменений в иммунной системе, поскольку исчезает аутоантиген из-за деструкции β-клеток, и, наконец, в поздние сроки диабета наступает картина иммуносупрессии за счет выраженных метаболических нарушений (см. табл. 1), когда происходит гликозилирование мембранных белков и белков-рецепторов иммунокомпетентных клеток, что приводит к снижению числа и функции этих клеток [5, 6, 9]. При этом состоянии иммуносупрессии у больных в анамнезе чаще встречаются хронические неспецифические гнойные заболевания (см. табл. 1).

В проводимой нами методике анализа лимфоцитов при помощи моноклональных антител (МКА) исследуются общие клоны $T_{х\text{-}и}$ и также $T_{с\text{-}ц}$, хотя известен метод раздельного определения $T_х$, $T_и$, $T_с$, $T_ц$ лимфоцитов, когда МКА метятся двойной меткой. Отсутствие такой информации не позволяет нам определить за счет каких лимфоцитов — $T_х$ или $T_и$ (и соответственно $T_с$ или $T_ц$) происходят изменения исследованных нами общих клонов.

Фагоцитоз, определяемый фагоцитарным индексом и фагоцитарным числом, существенно менялся только в поздние сроки болезни (табл. 3). Снижение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа в группе В в сравнении с контролем было характерно для больных с частыми гнойными инфекциями в анамнезе.

Изучение гуморального иммунитета по трем основным классам иммуноглобулинов (M, G, A) показало характерные изменения концентраций иммуноглобулинов в группах больных диабетом (табл. 4). Начало заболевания (группа А) знаменуется повышением концентрации иммуноглобулинов всех трех групп, и прежде всего IgG. Вероятно, это происходит вследствие того, что IgG представляют собой пул антител, в который входят антитела к β-клеткам [11], а последние в ранние сроки диабета, определяются в высоких концентрациях. С другой стороны, высокие цифры иммуноглобулинов могут отражать начало инсулинотерапии, так как введение инсулина вызывает выраженное повышение концентрации иммуноглобулинов всех классов [1, 8]. Поскольку в группе А только 2 больных не получали заместительную инсулинотерапию и их иммунологические показатели достоверно не отличались от значений всей группы, а остальные 18 человек получали Actrapid HM и Monotard HM, то говорить о влиянии экзогенного инсулина на иммунный статус больных не представляется возможным. С течением диабета уровень иммуноглобулинов достигает контрольных значений, в группе В их концентрация оказалась сниженной, за исключением IgA, содержание которого было повышено. Повышенный уровень

Таблица 3

Фагоцитоз у больных ИЗСД в разные сроки болезни

Показатель	Группа больных			Контроль ($n=50$)
	А ($n=20$)	Б ($n=20$)	В ($n=20$)	
Фагоцитарный индекс, %	92 ± 4*	86 ± 2	65 ± 5**	85 ± 10
Фагоцитарное число	9 ± 3	8 ± 2	4 ± 2**	10 ± 2

* $p<0,05$ между группами А и В.
** $p<0,05$ в сравнении с контролем.

Таблица 4

Концентрация иммуноглобулинов (в мг%) у больных диабетом в разные сроки заболевания

Показатель	Группа больных			Контроль (n=50)	p	p_1	p_2	p_3	p_4
	А (n=20)	Б (n=20)	В (n=20)						
IgM	214±51	172±32	134±21	156±74	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05
IgG	1200±124	971±97	550±74	914±387	<0,05	<0,05	<0,001	<0,01	<0,05
IgA	250±34	175±32	297±41	189±49	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. p — между группой А и контролем, p_1 — между группой Б и контролем, p_2 — между группой В и контролем, p_3 — между группами А и В, p_4 — между группами А и Б.

IgA характерен для ИЗСД [2], хотя природа данного феномена пока не известна.

Поскольку процент больных с декомпенсацией диабета, определяемой по величине гипергликемии и наличию ацетонурии, в группах Б и В был достоверно выше, чем в группе А (см. табл. 1), то возможно сделать предположение о влиянии степени метаболических нарушений на функцию иммунной системы. Так, выявленная у больных группы В картина иммуносупрессии может быть объяснена тем, что традиционная инсулинотерапия (подкожные инъекции инсулина 1—2 раза в сутки) была недостаточно эффективной, сопровождаясь частыми эпизодами ацетонурии, гликемией натощак более 13,2± ±0,5 ммоль/л и неоднократными кетоацидотическими состояниями в анамнезе. Влияние метаболических нарушений на иммунный статус отмечено в ряде других работ [9, 11, 13].

Общепризнанная концепция ассоциации антигенов системы HLA с развитием диабета и его осложнений учитывает многообразие функций системы HLA, включая механизм двойного распознавания, презентацию антигена β-клетками, межклеточное взаимодействие, поэтому изменение функций HLA-системы меняет работу всей иммунной системы [8]. В литературе широко описаны корреляции классов HLA-системы со степенью риска заболевания диабетом. Нами предпринята попытка выявить ассоциации между классами HLA и степенью изменения иммунного статуса, поскольку в группах А, Б, В показатели иммунитета имели неоднородную характеристику. Каждая группа больных делилась на 2 подгруппы в зависимости от степени изменения иммунологических показателей: 1-я — с выраженным отклонением от контрольных величин и 2-я — с незначительными изменениями в иммунном статусе. Критерием выраженности изменений в иммунном статусе служил процент отклонения от контрольных величин в сторону как повышения, так и снижения показателей клеточного иммунитета. У больных со значительными (более 10 %) отклонениями показателей клеточного иммунитета чаще встречаются HLA A9, B8, B15, B18, DR3, DR4 по сравнению с больными, у которых изменения иммунной системы были достоверно малыми (отклонение от контрольных величин менее 3—5 %) (табл. 5). При анализе частоты встречаемости DR4-антигена в группах А, Б, В определилась тенденция снижения процента дистрибуции данного антигена в генотипе больных с увеличением продолжительности заболевания. Работы по HLA-типированию больных ИЗСД показывают, что у носителей DR4-антигена в более ранние сроки развиваются диабетические ангионейропатии с неблагоприятным исходом по сравнению с лицами, не несущими данный антиген. Это позволяет предположить, что HLA-DR4 может служить маркером «летальности», поскольку с течением диабета процент больных, несущих HLA-DR4, уменьшается в общей популяции больных ИЗСД.

Таким образом, результаты исследования подтверждают значение антигенов HLA в прогнозировании не только возникновения диабета как

Таблица 5

Распределение антигенов HLA (в %) у больных диабетом с разными показателями иммунитета

Антигены HLA	Группа больных ИЗСД						Контроль (n=50)
	А (n=20)		Б (n=20)		В (n=20)		
	I	II	I	II	I	II	
A1	30,7	31,4	25,2	28,3	27,1	34,6	21,3
A9	43,6*,***	30,2	40,7*	31,1	44,5*,***	32,3	30,9
A10	15,1	16,7	15,8	17,2	17,8	20,1	14,7
B5	17,1	17,2	18,1	17,9	17,7	18,4	16,3
B8	29,7*	20,1	31,4*,***	21,5	30,9*,***	20,4	11,4
B12	12,0	12,1	12,5	13,7	12,6	11,2	7,1
B15	21,7*	17,4	19,8*	15,3	22,1*	16,7	10,2
B16	12,7	9,9	14,1	10,1	12,9	9,7	5,3
B18	21,4*	14,2	18,6*	12,7	20,8*	15,1	7,1
B27	15,1	14,0	15,9	14,7	15,9	15,7	8,1
DR3	89,7*,***	71,2	91,9**,***	75,1	94,5**,***	77,7	25,4
DR4	87,7**,***	78,1	76,5**,***	64,2	70,1**,***	62,2	17,7
DR5	20,1	24,5	21,2	25,5	22,0	25,7	21,9
DR7	39,5*	30,1	38,7	30,0	41,2*	30,7	29,7

Примечание. Достоверность показателей в сравнении с контролем: одна звездочка — $p<0,05$, две — $p<0,01$; три звездочки — $p<0,05$ достоверность между I и II подгруппами.

такового и его осложнений (вплоть до летальных), но и динамики иммунологических реакций, ведущих к деструкции β-клеток. Данный подход к ассоциации антигенов HLA с ИЗСД позволит при дальнейшем исследовании более точно определять диагностическую и прогностическую ценность генетических маркеров, отражающих гомеостаз иммунной системы при различных клинических формах диабета.

Выводы

1. Иммунологические показатели больных ИЗСД меняются волнообразно с течением заболевания: в ранние сроки диабета происходит активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета; с продолжительностью диабета изменения иммунной системы нивелируются и, наконец, через 10—15 лет развивается картина иммунологической супрессии.

2. У больных ИЗСД выраженные отклонения от нормы (более 10 %) показателей клеточного иммунитета ассоциируются с антигенами HLA A9, B8, B15, B18, DR3, DR4, в остальных случаях — с A1, A10, B5, B12, B16, B27, DR5, DR7.

3. Исследование генетических маркеров HLA у больных ИЗСД может быть использовано в комплексе предварительных исследований при проведении иммунокорригирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Древаль А. В., Жуковский М. А., Щербачева Л. Н., Михайлова В. С.* // Сов. мед.— 1976.— № 6 — С. 16—18
2. *Древаль А. В., Верещагина Г. В., Зубовский Г. А.* // Там же.— № 7.— С. 11—14.
3. *Кузьменко А. П., Шорин Ю. П.* // Пробл. эндокринол.— 1991.— Т. 37, № 1.— С. 59—63.
4. *Кураева Т. Л.* // Там же.— С. 63—67.
5. *Шишко П. И.* // Тер. арх.— 1991. - Т. 63, № 6.— С. 146—151.
6. *Bach J.-F.* // Clin. exp. Immunol.— 1988.— Vol. 72.— P. 1—8.
7. *Bottazzo G. F., Dean B. M., McNally J. M.* et al. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 313.— P. 353—360.
8. *Bottazzo G. F., Todd I., Mirakian R.* et al. // Immunol. Rev.— 1986.— Vol. 94.— P. 137—169.
9. *Bottazzo G. F., Bosi E., Bonifacio E.* et al. // Brit. med. Bull.— 1989.— Vol. 45, N 1.— P. 37—57.
10. *Hitman G. A., Niven M. J.* // Ibid.— P. 191—205.
11. *Kennedy L., Lyons T. J.* // Ibid.— P. 174—190.
12. *Leslie R. D. G., Lazarus N. R., Vergani D.* // Ibid.— P. 58—72.
13. *Mandrup-Pousen T.* // Dan. med. Bull.— 1988.— Vol. 35.— P. 438—460.
14. *Van Rood J. J., Hoof J. P., Keuning J. J.* // Transplant. Rev.— 1975.— Vol. 22.— P. 75

Поступила 05.12.91

P. I. Shishko, A. V. Dreval, R. E. Sadykova, S. S. Efuni, A. E. Matyukov, I. A. Abugova, I. S. Polyanskaya, B. G. Skuibin, A. B. Filatov — IMMUNE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS WITH VARIOUS DURATION OF THE DISEASE

Summary. The paper presents data on the cellular and humoral immunity in different periods of insulin-dependent diabetes mellitus (with the disease standing of 0.5±0.4 years, group A; 3±1.8 years, group B; and 15±4 years, group C). Group A patients presented with the immunity system activation: increased counts of T cells, B lymphocytes, T helpers and T inductors, increased share of active T cells (that is, DR positive ones), elevated content of IgM, IgG, IgA (214±51 mg%, 1200±124 mg%, 250±34 mg%, respectively) as against the reference group (156±74, 914±387, 189±49 mg%, respectively) ($p<0.01$). In group B patients, who suffered a longer disease, the immunity parameters were within the normal range, and in group C patients, in whom the disease standing was the longest, these shifts were contrarywise as against those in group A, that is, T and B cell counts were lowered, as were the counts of T-helpers-inductors, Ig levels, and the phagocytosis index was 65±5 *vs.* 85±10 % in the controls ($p<0.05$), the phagocytosis level being 4±2 *vs.* 10±2 in the controls ($p<0.05$). The authors analyze the association of the HLA system characteristics with the immunity shifts. Patients with the HLA A9, B8, B15, B18, DR3, DR4 presented with significant shifts in the immunity status as against those with the HLA A1, A10, B5, B12, B16, B27, DR5, DR7. These data confirm a high informative value of the HLA markers for predicting the degree of alterations in the immunological homeostasis.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-06:616.13/.16-07:616.155.1-008.931

А. С. Ефимов, А. А. Сергиенко, З. Д. Воробец, Л. М. Сергиенко

АКТИВНОСТЬ МЕМБРАНОСВЯЗАННОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ С и АТФаз ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ

Диабетологический отдел (руководитель — акад. РАМН А. С. Ефимов) Киевского НИИ эндокринологии и обмена веществ, кафедра эндокринологии (зав.— проф. Я. И. Томашевский) Львовского медицинского института

Макрососудистые нарушения значительно чаще встречаются у более тяжелых больных сахарным диабетом, однако специфические механизмы их развития изучены недостаточно [13].

При сахарном диабете повышение внутриклеточного уровня глюкозы в тканях, независимых от инсулина, сопровождается метаболическими изменениями, играющими важную роль в патогенезе сосудистых нарушений [1, 2]. В частности, предполагается, что активация полиольного пути и угнетение метаболизма миоинозитола наряду с усилением неферментативного гликозилирования белков являются определяющими в механизмах формирования диабетической ангиопатии [1, 11].

Эритроциты относят к инсулинрезистентным тканям, в которых при сахарном диабете создаются условия для повышения содержания глюкозы, сорбитола и фруктозы, снижения уровня миоинозитола, АТФ, глутатиона, активности мембраносвязанных ферментов, в том числе Na^+, K^+-АТФазы [18]. Активность Na^+, K^+-АТФазы во многом зависит от функционального состояния фосфатидилинозитольного пути, тесно сопряженного с активностью протеинкиназы С [11].

Учитывая важность мембраносвязанной протеинкиназы С в поддержании необходимой кон-

Протеинкиназная и АТФазная активность мембран эритроцитов при сахарном диабете и диабетической активности

Показатель	Контроль	Тип диабета	Больные без выявленных сосудистых нарушений	Больные диабетической ангиопатией I степени	Больные диабетической ангиопатией универсальной (макро-, микро)	Больные атеросклерозом
Базальная активность протеинкиназы С	74,1±5,26	I	79,8±5,71	—	87,0±5,66	91,0±6,13
		II	84,8±6,34	86,9±6,24	85,1±5,82	
Активность в присутствии ФМА	111,4±6,43	I	99,5±5,91	—	89,2±6,37	120,8±6,53
		II	103,1±6,63	91,1±5,52	86,9±5,71	
Активность протеинкиназы С	37,3±5,82	I	19,7±4,51	—	2,2±0,54	29,8±4,72
		II	18,3±3,4	4,2±0,41	1,8±0,31	
Общая АТФаза	0,65±0,016	I	0,45±0,02 $p<0,001$	0,40±0,016 $p<0,001$ $p_1>0,05$	0,29±0,02 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	0,29±0,031 $p<0,001$
		II	0,83±0,014 $p<0,001$ $p_2<0,001$	0,76±0,042 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	0,73±0,02 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_3>0,05$ $p_5<0,001$	
Na^+, K^+-зависимая АТФаза	0,12±0,012	I	0,32±0,03 $p<0,001$	0,17±0,015 $p>0,05$ $p_1<0,001$	0,03±0,001 $p<0,001$ $p_1<0,001$	0,04±0,02 $p<0,001$
		II	0,05±0,003 $p<0,001$ $p_2<0,001$	0,05±0,002 $p<0,001$ $p_1>0,05$ $p_4<0,001$	0,04±0,002 $p<0,001$ $p_1<0,05$ $p_5<0,001$	
Mg^{2+}-зависимая АТФаза	0,53±0,018	I	0,14±0,014 $p<0,001$	0,22±0,012 $p<0,001$ $p_1<0,001$	0,25±0,024 $p<0,001$ $p_1<0,001$	0,24±0,011 $p<0,001$
		II	0,77±0,032 $p<0,001$ $p_2<0,001$	0,71±0,056 $p<0,001$ $p_1>0,05$ $p_4<0,001$	0,69±0,045 $p<0,001$ $p_1>0,05$ $p_5<0,001$	

Примечание. Активность протеинкиназы С выражали в пмоль ^{32}P на 1 мг белка за 1 мин, активность АТФаз — в мкмоль·$Ф_н$ на 1 мг белка за 1 ч. p — сравнение показателей у больных и лиц контрольной группы, p_1 — у больных с микро- или генерализованной ангиопатией и без нее, p_2 — у больных с I и II типами сахарного диабета без выявленных сосудистых нарушений, p_3 — у больных с микро- и генерализованной ангиопатией, p_4 — у больных с I и II типами сахарного диабета с микроангиопатией, p_5 — у больных с I и II типами сахарного диабета с генерализованной ангиопатией.

центрации ионизированного кальция в цитоплазме эритроцитов и, таким образом, в регуляции различных внутриклеточных процессов, ее возможную роль в регуляции Na^+,K^+-АТФазы, мы изучали активность этих ферментов при сахарном диабете, диабетических макро- и микрососудистых нарушениях в сравнении с аналогичными показателями при атеросклерозе.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 76 больных (35 женщин, 41 мужчина) в возрасте от 17 до 72 лет, страдающих сахарным диабетом (I тип — у 30, II тип — у 46). Длительность заболевания составила от 1 мес до 15 лет. Параллельно обследовано 17 больных, страдающих атеросклерозом с преимущественным поражением сосудов нижних конечностей и неизменными показателями теста толерантности к глюкозе. Контрольную группу составили 22 практически здоровых человека в возрасте от 19 до 69 лет. Характер и степень диабетической ангиопатии определялись согласно классификации А. С. Ефимова [1].

Тени эритроцитов получали по методу [10]. Для этого венозную кровь собирали в гепаринизированные пробирки и помещали на лед. Образцы крови центрифугировали при 1000 g в течение 15 мин при 4 °С. Эритроциты трижды промывали в тех же условиях центрифугирования раствором, содержащим 150 мМ NaCl в 5 мМ Na-фосфатном буфере (pH 8,0). Затем эритроциты гемолизировали в 15-кратном объеме 5 мМ Na-фосфатного буфера (pH 8,0) и осаждали при 30 000 g в течение 20 мин. Осадок трижды промывали средой гемолиза. Полученную фракцию мембран доводили средой промывки до объема, равного исходному объему эритроцитов.

Активность мембраносвязанной протеинкиназы С определяли в инкубационной среде (0,2 мл), содержащей 20 мМ трис-HCl-буфер (pH 7,0), 5 мМ $MgCl_2$, 0,2 мМ $CaCl_2$, 10 мМ NaF, 50 мкМ [γ-^{32}P] АТФ (10^{10} Бк/мкмоль), 0,1 мкг/мл 4β-форбол-12β-миристат-13α-ацетата (ФМА) и 0,05 % тритон X-100. Реакцию инициировали добавлением АТФ и проводили в течение 1 мин при 30 °С, останавливали добавлением 2 мл 10 % раствора трихлоруксусной кислоты. Пробы наносили на мембранные фильтры («Millipore», диаметр пор 0,45 мкм) и радиоактивность их определяли при помощи сцинтилляционного счетчика «Beckman LS-7000». Активность протеинкиназы С изучали параллельно в мембранах эритроцитов в отсутствие и присутствии ФМА, который, как и 1,2-диацилглицерин, является активатором данного фермента [8]. Об активности протеинкиназы С судили по разности между включением ^{32}P в белки мембран в присутствии форболового эфира и в его отсутствие [15].

Активность АТФаз определяли согласно [7], а концентрацию белка — по методу Лоури [14].

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, базальная протеинкиназная активность является наименьшей (74,1±±5,26 пмоль ^{32}P на 1 мг белка в 1 мин) в мембранах эритроцитов лиц контрольной группы. При различных формах сахарного диабета она возрастает на 7,6—17,4 %. Активность фермента, активируемого форболовым эфиром, т. е. активность самой протеинкиназы С, наибольшая (37,3±±5,82 пмоль ^{32}P на 1 мг белка в 1 мин) в плазматических мембранах эритроцитов лиц контрольной группы. При инсулинзависимом сахарном диабете у больных без сосудистых нарушений активность протеинкиназы С уменьшается на 47 %, а при наличии диабетической ангиопатии — на 94 %. У больных диабетом II типа без сосудистых нарушений активность протеинкиназы С снижается на

51 %, при диабетической микроангиопатии 1—2-й степени — на 88,7 %, при генерализованной макро- и микроангиопатии — на 95 % по отношению к контролю. У больных атеросклерозом столь значительное угнетение активности протеинкиназы С не наблюдается, она уменьшается на 20 %.

В мембранах эритроцитов больных сахарным диабетом I типа активность общей АТФазы снижается, что более выражено при диабетической ангиопатии ($p<0{,}001$). Прогрессирование сосудистых нарушений при инсулиннезависимом сахарном диабете сопровождается некоторым повышением активности общей АТФазы. В тенях эритроцитов больных сахарным диабетом I типа и генерализованной ангиопатией активность Mg^{2+} зависимой АТФазы составила $0{,}25\pm\pm0{,}024$ мкмоль·$Ф_н$ на 1 мг белка за 1 ч, у больных со II типом — $0{,}69\pm0{,}045$ мкмоль $Ф_н$ на 1 мг белка за 1 ч ($p<0{,}001$). Значительное угнетение Na^+,K^+-зависимой АТФазы наблюдается при прогрессировании диабетической ангиопатии, а также у больных атеросклерозом.

Активность Na^+,K^+-АТФазы составляет основу функционирования Na^+,K^+-насоса и играет решающую роль в поддержании концентрационных градиентов Na^+ и K^+ между цитоплазмой и внеклеточной средой. Ингибирование Na^+,K^+-АТФазы, а также Ca^{2+}-АТФазы показано в мембранах эритроцитов больных сахарным диабетом и при экспериментальном диабете [4, 6]. Результатом снижения концентрационного градиента Na^+ может быть угнетение активности Na^+/Ca^{2+}-обменного механизма, функционирующего исключительно благодаря этому концентрационному градиенту [4]. Ингибирование Ca^{2+}-АТФазы с соответствующим угнетением деятельности Ca^{2+}-насоса сопровождается повышением уровня цитоплазматического кальция [6].

Длительная адаптация организма к гипоксии, которая наблюдается при сахарном диабете, сопровождается повышением соотношения НАД·Н/НАД, снижением содержания АТФ и увеличением уровня АДФ, АМФ [9]. Дефицит АТФ может способствовать снижению резистентности фосфолипидов мембран к эндогенным фосфолипазам, приводящему к изменению фосфолипидного состава мембран, повышению их проницаемости для ионов Ca^{2+} [4, 8]. В ряде исследований показано, что при сахарном диабете уровень фосфолипидов и свободного холестерина мембран эритроцитов снижается с одновременным повышением активности фосфолипаз, играющих важную роль в повреждении липидного бислоя мембран и образовании лизофосфолипидов [5, 12]. В свою очередь АДФ индуцирует аккумуляцию инозитолтрифосфата и повышение цитозольной концентрации Ca^{2+}, что было показано в эндотелиальных клетках аорты [8].

Угнетение активности Na^+,K^+-АТФазы приводит к множественным биохимическим, Na-зависимым процессам нарушения транспорта субстратов и метаболитов через клеточную мембрану и, в частности, поступления миоинозитола [11]. Угнетение активности Na^+,K^+-АТФазы и натрий-калиевого насоса с одновременным снижением уровня миоинозитола показано в различных тканях при сахарном диабете [12]. Миоинозитол является предшественником в синтезе инозитолсодержащих фосфолипидов, гидролиз которых опосредуется действием инозитол-1,4,5-трифосфата и 1,2-диацилглицерина, вторичных мессенджеров, принимающих участие в высвобождении кальция из внутриклеточных депо, а также в активировании протеинкиназы С [8, 15]. Активаторы протеинкиназы С способствуют нормализации оубаинзависимого поглощения кислорода в нервной ткани при экспериментальном сахарном диабете, а также в эмбриональных фибробластах мышей, что может указывать на участие протеинкиназы С в регуляции активности Na^+,K^+-АТФазы [16]. Подтверждением этому является возможность фосфорилирования Na^+,K^+-АТФазы мембраносвязанной, не зависимой от цАМФ, протеинкиназой [17]. В нервной ткани при сахарном диабете фосфорилирование белков, зависимое от протеинкиназы С, уменьшается, что объясняется снижением количества субстрата [11]. Результаты этих исследований позволили предположить, что нарушение метаболизма фосфоинозитола в инсулинрезистентных тканях при сахарном диабете является результатом снижения уровня миоинозитола, что приводит к угнетению эффектов 1,2-диацилглицерина и/или инозитол-1,4,5-трифосфата, протеинкиназы С и может способствовать снижению активности Na^+,K^+-АТФазы через механизмы фосфорилирования [12].

Повышенная проницаемость мембран эритроцитов для Na^+,K^+ и Ca^{2+} рассматривается в качестве одной из основных причин развития гипертонической болезни, ишемических повреждений сердца [3, 4]. Установленное нами угнетение активности Na^+,K^+-АТФазы и протеинкиназы С в мембранах эритроцитов больных атеросклерозом свидетельствует в пользу этого предположения.

При сахарном диабете и особенно при прогрессировании сосудистых нарушений снижение активности протеинкиназы С значительно более выражено, что может служить подтверждением роли нарушений метаболизма фосфоинозитола, функционального состояния протеинкиназы С в патогенезе диабетической ангиопатии.

Выводы

1. В мембранах эритроцитов больных сахарным диабетом активность протеинкиназы С, общей АТФазы и Na^+,K^+-зависимой АТФазы по сравнению с аналогичными показателями у больных атеросклерозом значительно угнетена.

2. Выраженное угнетение активности протеинкиназы С, общей и Na^+,K^+-зависимой АТФазы при прогрессировании диабетических сосудистых нарушений свидетельствует об их роли в патогенезе диабетической ангиопатии.

3. Между уменьшением активности протеинкиназы С и Na^+,K^+-АТФазы имеется определенная корреляция, которая, по-видимому, опосредована Ca^{2+}-фосфолипидзависимым фосфорилированием указанной АТФазы и нарушением фосфолипидного состава мембран эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ефимов А. С.* Диабетические ангиопатии.— М., 1989.
2. *Кендыш И. Н.* Регуляция углеводного обмена.— М., 1985.

3. *Киселев Г. В.* // Успехи соврем. биол.— 1987.— Т. 103, вып. 2.— С. 163—172.
4. *Меерсон Ф. З* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.— М., 1987.
5. *Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Сапелкина Л. В.* и др. // Пробл. эндокринол.— 1986.— Т. 32, № 5.— С. 32—36.
6. *Agarwal V., Rastogi A., Sahib M., Sagar P.* // Acta diabetol. lat.— 1985.— Vol. 22, N 2.— P. 111—118.
7. *Baron D. N., Khan F. A.* // Clin. Sci.— 1985.— Vol. 68, N 2.— P. 143—149.
8. *Demolle D., Boeynaem J. M.* // Prostaglandins.— 1988.— Vol. 35, N 2.— P. 243—257.
9. *Donatelli M., Verga S., Terrezzi C.* et al. // Ricer. Clin. Lab.— 1988.— Vol. 17, N 4.— P. 343—347.
10. *Gomperts E. D., Metz J., Zail S. S.* // Brit. J. Haemat.— 1972.— Vol. 23, N 3.— P. 363—370.
11. *Greene D. A., Lattimer S. A.* // Clin. Chem.— 1986.— Vol. 32, N 10 (B).— P. B42—B47.
12. *Greene D. A., Lattimer S. A., Sima A. A. F.* // Diabetes.— 1988.— Vol. 37, N 6.— P. 688—693.
13. *Koschinsky T., Bunting C. E., Rutter R., Gries F. A.* // Diabete et Metab.— 1987.— Vol. 13, N 3bis.— P. 318—325.
14. *Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.* // J. biol. Chem.— 1951.— Vol. 193.— P. 265—275.
15. *Niskizuka Y.* // Nature.— 1984.— Vol. 308, N 1.— P. 693—698.
16. *Simpson M. F., Hawthorne J. N.* // Diabetologia.— 1988.— Vol. 31, N 5.— P. 297—303.
17. *Yeh L. A., Ling L., English L., Cantley L.* // J. biol. Chem.— 1983.— Vol. 258, N 2.— P. 6567—6574.
18. *Yeh L. A., Rafford C. E., Godda K. J.* // Diabetes.— 1987.— Vol. 36, N 12.— P. 1414—1419.

Поступила 10.10.91

A. S. Yefimov, A. A. Serghiyenko, Z. D. Vorobets, L. M. Serghiyenko — ACTIVITIES OF MEMBRANE-BOUND PROTEINKINASE C AND RED CELL ATPases IN DIABETIC ANGIOPATHY

Summary. The activities of proteinkinase C, total, Mg^2 and Na^+, K^+-dependent ATPases in red cell membranes were compared in 46 patients with insulin independent, 30 ones with insulin dependent diabetes mellitus with various degrees of vascular disorders, and in 17 patients with atherosclerosis with the predominant involvement of the main vessels of the lower limbs. Diabetes mellitus and the progress of vascular disorders were associated with a more marked depression of proteinkinase C, total and Na^+, K^+-dependent ATPase activities, this being particularly characteristic of the patients with insulin-independent diabetes and macrovascular disorders. Inhibited activities of proteinkinase C and ATPases in red cell membranes in the course of diabetic vascular disorders progress evidence their contribution to the pathogenesis of diabetic angiopathy.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-053.2-092-07

М. М. Шагаева, Л. С. Славина, И. А. Собенин, А. Н. Орехов

АТЕРОГЕННЫЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТОК КРОВИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

ЭНЦ (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, КНЦ (дир.— акад. РАМН Е. И. Чазов) РАМН, Москва

Сыворотки крови больных коронарным атеросклерозом в отличие от сывороток крови здоровых лиц вызывают накопление липидов в культивируемых клетках непораженной интимы аорты человека [2]. Это свойство сывороток было названо «атерогенностью».

Были исследованы также сыворотки крови больных сахарным диабетом I и II типов без клинических признаков ишемической болезни сердца. Сыворотки крови больных в большинстве случаев оказались атерогенными [5].

Возможно, что наличие атерогенных эффектов сывороток, проявляемых in vitro, непосредственно связано с ускоренным развитием атеросклеротических поражений сосудов у больных диабетом.

Вопрос об атерогенности крови у детей ранее не изучался. Решение этой проблемы определило бы правильную тактику профилактики раннего атеросклероза, что особенно важно при заболевании диабетом в детском возрасте.

Целью работы было исследование атерогенных свойств сывороток крови детей, страдающих сахарным диабетом I типа, и связи атерогенности сыворотки с возрастом больного, длительностью заболевания, дозой инсулина, уровнем фруктозамина.

Материалы и методы

Использовали кровь 30 больных сахарным диабетом I типа (15 мальчиков и 15 девочек в возрасте от 5 до 15 лет), в качестве контроля — кровь 10 здоровых детей (5 мальчиков и 5 девочек) в возрасте от 5 до 15 лет.

Для выделения перитонеальных макрофагов использовали нестимулированных мышей линии BALB/C. Клетки выделяли по методу Adams [1].

Атерогенный эффект сывороток определяли по накоплению внутриклеточного холестерина при инкубации в течение 4 ч перитонеальных макрофагов в среде 199, содержащей 10 % исследуемую сыворотку.

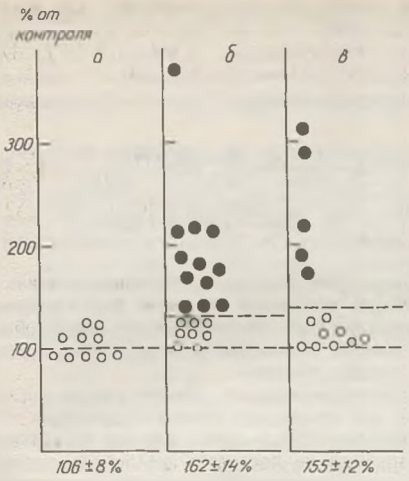
Содержание внутриклеточного холестерина определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (ФРГ), содержание клеточного белка — по методу Lowry [4], уровень фруктозамина — на спектрофотометре «Multiscan MCC» («Labsystems», Финляндия) по методу R. Johnson и соавт. [3].

Достоверность различий определяли с помощью двустороннего критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Сыворотки здоровых детей во всех исследованных случаях были неатерогенными.

Из 34 образцов сывороток детей, больных диабетом, 16 не влияли на содержание внутриклеточного холестерина, остальные 18 оказались атерогенными, т. е. увеличивали на 50—70 % содержание общего холестерина в клетках. Были выделены 2 группы больных по длительности заболевания: А — недавно (длительность заболевания $1{,}8 \pm 0{,}2$ года) заболевшие 20 детей, Б — длительно ($7{,}5 \pm 0{,}6$ года) болеющие 14 детей. В обеих группах были дети в возрасте от 5 до 15 лет. Средний возраст в группе А равнялся $9{,}9 \pm 0{,}6$ года, в группе Б — $11 \pm 0{,}7$ года. Больные находились на интенсифицированной инсулинотерапии. Средняя доза инсулина в группе А составила 25 ± 3 ЕД/сут, в группе Б — 35 ± 3 ЕД/сут, средний уровень фруктозамина — соответственно $21 \pm 0{,}7$ и $18 \pm 0{,}4$ нмоль/мг (норма $17{,}2 \pm 0{,}5$ нмоль/мг).



Влияние сывороток здоровых и больных диабетом детей на содержание холестерина в мышиных макрофагах.

а — здоровые, *б* — недавно заболевшие, *в* — длительно болеющие. Светлые кружки — неатерогенные сыворотки, темные — атерогенные сыворотки.

Атерогенность сывороток крови как всех обследованных детей, так и отдельно взятых в группах А и Б не была связана с возрастом больных, дозой инсулина, уровнем фруктозамина и длительностью заболевания. Средняя величина накопления холестерина в культивируемых клетках в группе А составила 162 ± 14 %, в группе Б — 155 ± 12 % от контроля (см. рисунок).

Ранее было установлено, что при сахарном диабете I типа атерогенный потенциал сыворотки крови взрослых больных выявляется в 60 % случаев. Атерогенность сывороток крови взрослых больных диабетом I типа не была связана с возрастом больных, полом, длительностью заболевания, содержанием липидов в плазме крови, среднесуточной гликемией, HbA1c.

В настоящей работе исследованы сыворотки крови больных диабетом. Половина образцов исследованных сывороток вызывала накопление холестерина в перитонеальных макрофагах мышей. Атерогенные свойства сывороток не зависели от возраста детей. Кроме того, отсутствовала корреляция между атерогенностью и длительностью заболевания, дозой инсулина, уровнем фруктозамина сыворотки крови, отражающего средний уровень гликемии в течение предыдущих 2—3 нед.

Проводимыми в последнее время исследованиями установлено, что атерогенные свойства сывороток крови при сахарном диабете связаны с существованием в крови больных фракций модифицированных атерогенных липопротеидов низкой плотности. По всей видимости, атерогенный потенциал сывороток крови детей, больных диабетом, обусловлен аналогичными причинами.

Вывод

Атерогенность сыворотки крови является одной из характерных особенностей сахарного диабета и проявляется в самом начале заболевания. Возможно, что своевременная профилактика атеросклероза путем снижения атерогенного потенциала сыворотки крови у детей, больных диабетом, снизит риск развития атеросклеротических поражений сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adams O.* // Meth. Enzymol.— 1979.— Vol. 5.— P. 486—494.
2. *Chazov E. I., Tertov V. V., Orekhov A. N.* // Lancet.— 1986.— Vol. 2.— P. 595—598.
3. *Johnson R. N., Metcalf P. A., Baker J. R.* // Clin. chim. Acta.— 1982.— Vol. 127.— P. 87—95.
4. *Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.* // J. biol. Chem.— 1951 — Vol. 193.— P. 265—275.
5. *Slavina E. S., Madanat A. Ya., Pankov Yu. A.* // New Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 836.

Поступила 26.02.92

M. M. Shagayeva, I. A. Sobenin, L. S. Slavina, A. N. Orekhov —
BLOOD SERUM ATHEROGENICITY IN CHILDREN WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

Summary. Blood serum atherogenicity was studied in children suffering from type I diabetes mellitus, as was the relationship between the serum atherogenicity and a number of clinical biochemical parameters. Of the 34 serum samples from children with diabetes 16 did not influence the intracellular cholesterol levels, the rest 18 were found atherogenic, that is, they increased the total cholesterol levels in the cells by 50-70 %. Blood serum atherogenicity in all the examinees and in groups A and B separately was unrelated to the patients'age, insulin dose, fructosamine levels, or the disease standing. A positive correlation was detected between the patients' ages and the insulin dose.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-07:616.153.455

А. В. Древаль, Р. С. Суздальницкий, Т. П. Древаль, П. В. Владимиров, Х. Д. Байрамкулов, Г. В. Титова, Д. Е. Гребенев, Н. В. Аникина

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ РАСЧЕТ ПАРАМЕТРА *RD* В ЭУГЛИКЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛИНЕМИЧЕСКОМ КЛЭМПЕ[1]

ЦНИИ спорта, Москва

Несмотря на широкое распространение клэмп-метода в исследованиях тонких системных механизмов регуляции углеводного обмена [2—4], не все методологические проблемы этого достаточно сложного метода решены. Как известно, основным параметром, определяемым в результате клэмп-исследования, является скорость утилизации глюкозы тканями, но именно он до сих пор подбирается

[1] Авторский коллектив выражает искреннюю признательность сотрудникам Эндокринологического научного центра Российской АМН М. Б. Анциферову, А. Ю. Майорову и Е. Г. Старостиной за оказанную помощь в постановке эугликемического инсулинемического клэмпа на базе Института спорта.

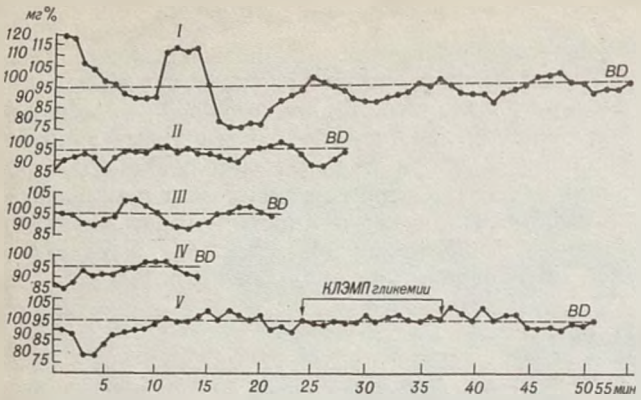


Рис. 1. Гликемия на I—V этапе клэмп-исследования у больного Л.

Пунктиром обозначен $BD=95$ мг%. Стрелками выделен интервал, из которого взяты значения гликемии для расчета метаболических показателей клэмпа.

исследователем на интуитивной основе, методом проб и ошибок, что при отсутствии достаточного опыта работы может значительно снизить качество исследования. В этой связи был предложен новый аналитический подход к поиску параметра *RD*, задающего скорость инфузии глюкозы и соответственно отражающего утилизацию глюкозы в клэмп-исследовании, теоретическое обоснование которого и способы расчета представлены в работе [1]. В настоящей статье описаны первые практические результаты этого разрабатываемого нами подхода.

Материалы и методы

Исследование проведено у 2 больных неосложненным инсулинзависимым сахарным диабетом, клинические характеристики которых приведены в табл. 1. Заметим, что у больной Е. сахарный диабет был в стадии ремиссии. У больного Л. клэмп-исследование проводилось традиционным способом, когда параметр *RD* менялся исследователем исходя из неформализуемых, интуитивных, соображений, а у больной Е. параметр *RD* подбирался по специальным интеративным формулам (2)—(4).

Биостатор GCIIS (Glucose-Control Insulin-Infusion System) — прибор для научных исследований, разработанный в лаборатории Miles, который реализует управление гликемией по принципу замкнутой обратной связи, обеспечивая мониторирование гликемии (ежеминутное), постоянную инфузию глюкозы и инсулина и поддерживая с помощью компьютерной программы концентрацию глюкозы в крови близ заданного исследователем значения.

Эугликемический инсулинемический клэмп

Указанный клэмп осуществлялся с помощью режима 7 биостатора, в котором инсулин подается с постоянной скоростью, обеспечивая подавление продукции глюкозы печенью, эндогенной секреции инсулина и стабильность инсулинемии. Текущая, ежеминутная скорость инфузии глюкозы *DR* регулируется биостатором и зависит, с одной стороны, от скорости инфузии *RD*, задаваемой исследователем, а с другой — от степени отклонения текущей гликемии *G* от задаваемого исследователем уровня фиксируемой в клэмпе гликемии *BD* согласно формуле [5]

$$DR = RD\left(\frac{BD-G}{QD}+1\right), \text{ если } \frac{BD-G}{QD}+1>0$$
$$0, \text{ если } \frac{BD-G}{QD}+1\leqslant 0. \quad (1)$$

Следовательно, общая схема исследования заключается в инфузии инсулина в наперед заданной фиксированной дозе, а скорость введения глюкозы подбирается так, чтобы поддерживать стабильную нормогликемию в период исследования утилизации глюкозы тканями.

Отсюда подготовительный период клэмп-исследования разделяется на ряд этапов, для каждого из которых исследователь задает значение *RD*, и если в течение нескольких десятков минут гликемия не достигает желаемого значения *BD*, переходят к следующему этапу, для которого исследователь задает новое значение *RD* с учетом результатов, полученных на предыдущем этапе, и т. д., пока не будет получена фиксация гликемии на заданном уровне *BD*. Достижение клэмпа гликемии и составляет цель клэмп-исследования, после чего оно завершается. Именно проблеме практического поиска скорости инфузии глюкозы *RD*, обеспечивающей фиксацию (англ. clamp) гликемии на заданном исследователем уровне, и посвящена эта работа, т. е. проблеме так называемой «настройки» биостатора на клэмп гликемии.

Расчет параметров эугликемического инсулинемического клэмпа

1. Максимальная скорость инфузии инсулина (*FI*) в клэмпе вычисляется по формуле

FI = (концентрация инсулина в растворе) × (номинальная скорость инфузии инсулина).

Концентрация инсулина в физиологическом растворе, содержащем на каждые 100 мл 20 мл 10 % раствора человеческого альбумина, для предотвращения абсорбции инсулина на стенках несущих трактов, составляла в нашем исследовании 0,3 ЕД/мл, а номинальная скорость инфузии определяется диаметром подающего катетера, который обеспечивал подачу 1,07 мл/мин раствора инсулина. Следовательно: $FI = 0{,}3 \text{ ЕД/мл} \times 1{,}07 \text{ мл/мин} = 0{,}321 \text{ ЕД/мин} = 321 \text{ мЕД/мин}$.

2. Доза инсулина, которую следует добавить к 100 мл инфузируемого физиологического раствора, вычисляется, по формуле

$$\frac{100 \cdot FI}{\text{(номинальная скорость подачи инсулина)}} = \frac{100 \cdot 0{,}321}{1{,}07} = 30 \text{ ЕД/100 мл} = 0{,}3 \text{ ЕД/мл}.$$

3. Постоянная скорость инфузии инсулина (*IR·RI*), которая обеспечивает выполнение условия 0,1 ЕД/кг/ч или 1,667 мЕД/мин, вычисляется по формуле

$$IR \cdot RI = 1{,}667 \times (\text{масса тела}), \text{ мЕД/мин}.$$

4. Максимальная скорость инфузии глюкозы (*FD*) вычисляется по формуле

FD = (концентрация глюкозы в растворе) × (номинальная скорость инфузии глюкозы).

В исследовании использовали 40 % раствор глюкозы, а номинальную скорость инфузии определяли диаметром подающего

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у обследованных больных сахарным диабетом

Больные	Пол	Возраст, годы	Масса тела, кг	Рост, см	Длительность заболевания, мес	Инсулинотерапия, ЕД/сут		Суточная гликемия, ммоль/л					M_{cp}, мг/мин
						Rap	Phan	9 ч	12 ч	14 ч	17 ч	20 ч	
Л.	М.	23	65	177	5	15	12	6,1	5,7	3,8	6,3	5,4	733
Е.	Ж.	32	52	156	4	—	—	3,8	4,1	3,7	4,7	4,1	219

Примечание. Препараты инсулина: Rap — Insulrap, Phan — Insulphan.

катетера, который составил 1,8542 мм и обеспечивал скорость инфузии 2,05 мл/мин.
Следовательно:

$$FD = 0{,}4 \text{ г/мл} \cdot 2{,}05 \text{ мл/мин} = 0{,}820 \text{ г/мин} = 820 \text{ мг/мин}.$$

5. *QD* задается из таблицы [5] и составляет для данного клэмпа 45.

6. Фиксируемую гликемию *BD* для эугликемического клэмпа рекомендуется брать из диапазона 75—95 мг% [5], и в нашем исследовании она была взята максимальной ($BD = 95$ мг%), так как при таком уровне у обследуемого не возникает чувство голода, наблюдаемое обычно при более низких значениях [2].

7. Начальное значение *RD* берется из расчета 6,03 мг/кг/мин [5], т. е.:

$$RD \text{ (начальное)} = 6{,}03 \times (\text{масса тела}), \text{ мг/мин}.$$

Однако для того чтобы у исследователя сохранялись достаточно широкие возможности в модификации параметра *RD* и соответственно *DR*, необходимо следить за тем, чтобы значение *RD*(*DR*) составляло 30—50 % от максимальной скорости инфузии глюкозы *FD*, т. е. в нашем случае оптимум *DR* находится в пределах от $0{,}3 \cdot 820 = 246$ мг/мин до $0{,}5 \cdot 820 = 410$ мг/мин.

8. В работе использованы следующие интеративные формулы расчета параметра *RD*, обоснованные ранее [1]:

$$RD1 = \frac{BD}{G^n_{ср}} \cdot DR^n_{ср}, \quad (2)$$

$$RD2 = \left(\frac{BD}{G^n_{ср}}\right)^1 \cdot DR^n_{ср}, \quad (3)$$

$$RD3 = \left(\frac{BD - G^n_{ср}}{QD} + 1\right)^4 DR^n_{ср}, \quad (4)$$

где *RD*1, *RD*2 и *RD*3 — параметр *RD*, рассчитанный соответственно первым, вторым и третьим способами (в мг/мин); n — номер очередного этапа поиска оптимального значения *RD*; $G^n_{ср}$ — средняя гликемия на n-м этапе (в мг%); $DR^n_{ср}$ — средняя скорость инфузии глюкозы биостатором на n-м этапе (в мг/мин).

9. Ежеминутный поток утилизируемой глюкозы (M_i) определяется по формуле [1]

$$M_i = DR_i - (G_i - G_{i-1}) \cdot 10 \cdot 1{,}9 \cdot \text{МТ}, \text{ мг/мин}, \quad (5)$$

где DR_i — скорость инфузии глюкозы в клэмпе за i-ю минуту; G_i и G_{i-1} — соседние ежеминутные в клэмпе значения гликемии; МТ — масса тела обследуемого. В формуле (5) выражение $(G_i - G_{i-1}) \cdot 10$ преобразует размерность из мг% в мг/л; $0{,}19 \cdot \text{МТ}$ представляет собой объем (в л) глюкозного компартмента. Отсюда второй член в формуле (5) отражает скорость изменения массы глюкозного компартмента, которую для получения неискаженного значения M_i необходимо вычесть из скорости инфузии глюкозы DR_i.

Полученные в клэмпе ежеминутные значения M_i усреднялись, и вычисленное среднее значение $M_{ср}$ являлось искомой величиной скорости утилизации глюкозы тканями в условиях клэмпа гликемии. Программы для программируемого микрокалькулятора МК-61, автоматизирующие расчет параметра *RD* по формулам (2)—(4), M_i по формуле (5) и $M_{ср}$, представлены в работе [1].

Результаты и их обсуждение

Результаты клэмп-исследования у больного Л. представлены на рис. 1, на котором видно, что к клэмпу гликемии удалось приблизиться лишь после четвертого, интуитивно подбираемого исследователем, изменения значения *RD* (табл. 2), причем в итоге *RD* было увеличено с 300 до 750 мг/мин. Уровень гликемии был наименее стабилен на первом 55-минутном этапе исследования, особенно в первые 20 мин. Но даже на последнем, V этапе наиболее устойчивые значения гликемии отмечались лишь с 24 до 36 мин, которые и были взяты для расчета метаболических параметров

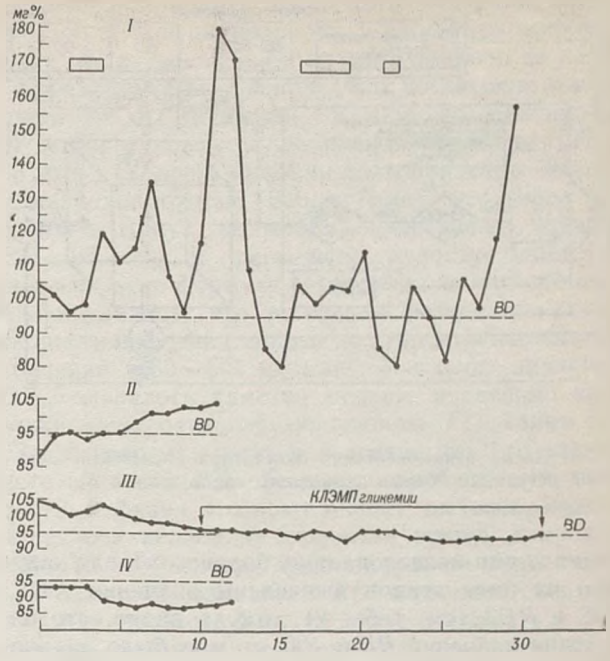


Рис. 2. Гликемия на I—IV этапе клэмп-исследования у больной Е.

Обозначения те же, что и на рис. 1. Прямоугольниками над графиком I этапа отмечены интервалы инфузии глюкозы биостатором

клэмпа. Всего клэмп-исследование у больного Л., с учетом подготовительных этапов (I—IV), заняло 167 мин.

Особенность клэмп-исследования у больной Е. проявилась в чрезвычайно нестабильном уровне гликемии на первом 30-минутном этапе (рис. 2), когда значение *RD* было задано из табличных расчетов и, как в итоге оказалось, превысило необходимый для клэмпа гликемии уровень на 100 мг/мин (см. табл. 2). Задаваемые из расчетных формул (2)—(4) последующие более низкие значения *RD* позволили в две короткие итерации достичь на III этапе очень устойчивого клэмпа гликемии и в результате все исследование заняло 72 мин, т. е. примерно в 2 раза меньше, чем у больного Л. IV 12-минутный этап был экспериментальным, суть которого будет раскрыта ниже, в обсуждении.

Чтобы оценить характер расхождения задаваемых интуитивно значений *RD* и аналитически вычисляемых по формулам (2)—(4), после завер-

Таблица 2

Параметры подготовительных этапов и клэмпа гликемии у больных Л. и Е.

Больные	Номер этапа	*RD* мг/мин	$DR_{ср}$, мг/мин	$G_{ср}$, мг%	*RD*1, мг/мин	*RD*2, мг/мин	*RD*3, мг/мин
Л.	I	300	367	93	374	393	423
	II	400	499	92	515	569	651
	III	480	567	93	580	620	682
	IV	550	674	92	697	771	882
	V	750	735	93	749	742	858
	Клэмп	750	732	94,7	734	741	751
Е.	I	333	333	104	304	230	135
	II	230	222	96	219	212	201
	III	219	192	96	189	180	167
	Клэмп	219	217	94,8	217	219	221
	IV	217	327	90	345	406	498

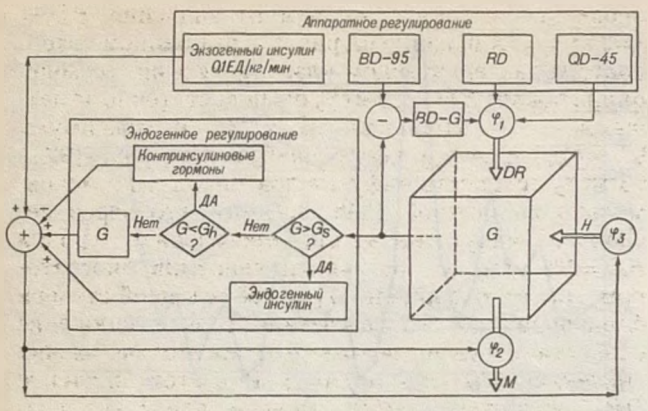


Рис. 3. Схема взаимодействия биостатора с системой эндогенной регуляции объема глюкозного компартмента G

Объяснение в тексте

шения клэмп-исследования у больного Л. для каждого из пяти этапов вычислены значения $RD1$, $RD2$ и $RD3$ (см. табл. 2), откуда видно, что на II этапе значение $RD=400$ мг/мин было задано исследователем из диапазона значений $RD1-RD3$, т. е. из интервала 374—423 мг/мин. На III и IV этапах значение RD исследователя было явно занижено в сравнении с аналитически полученными величинами, и только на V, последнем этапе, когда был получен клэмп гликемии, значение RD оказалось близким к $RD1$. Из этого следует, что если бы исследователь пользовался даже наименее динамично меняющимся значением $RD1$, то клэмп гликемии мог быть получен на 1—2 этапа ранее. Этот вывод подтверждается исследованием у больной Е., когда с помощью аналитического подхода клэмп гликемии удалось достичь в две короткие интерации.

Поскольку предложены три формулы для определения значений RD ($RD1$, $RD2$ и $RD3$), то элемент интуитивности выбора все еще остается. В общем это сделано в определенной степени умышленно, в расчете на три основных характерологических типа исследователей: «горячих», «умеренных» и «осторожных». Как видно из табл. 2, от ранее заданного значения параметра RD наиболее существенно отклоняется $RD3$, а наименее — $RD1$. Причем отклонения $RD1-RD3$ от RD выражены в большей степени, чем от $DR_{ср}$ — фактической скорости инфузии глюкозы, что естественно, так как благодаря модуляции формулой (1) задаваемого значения RD $DR_{ср}$ на подготовительных этапах исследования оказывается обычно ближе к необходимой скорости инфузии глюкозы, чем заданное RD.

Итак, формула (2) позволяет плавно изменять значение параметра RD, а формула (4) — резко, но следует заметить: чем ближе гликемия к значению BD, тем различия между $RD1$, $RD2$ и $RD3$ становятся меньше, практически нивелируясь в условиях клэмпа гликемии, что очевидным образом следует из формул (2)—(4).

Для дальнейшего обсуждения полученных результатов необходимо иметь отчетливое представление о взаимодействии биостатора с системой эндогенной регуляции объема глюкозного компартмента. Самая общая, но вполне достаточная для наших целей схема такого взаимодействия изображена на рис. 3. Масса глюкозы G в глюкозном компартменте определяется тремя потоками: 1) инфузируемой глюкозы (DR); 2) утилизируемой из внеклеточного пространства, в том числе из крови, глюкозы (M); 3) продуцируемой печенью глюкозы (H). Управление потоком глюкозы DR, с одной стороны, обеспечивается экспериментатором, который, выбрав тип клэмпа, задает в начале исследования неизменяемые в дальнейшем константы BD и QD, и модифицируемый в процессе исследования параметр RD, собственно благодаря которому только и возможно активное управление исследователем потоком DR. Однако в управление потоком DR «вмешивается» и сам организм, поскольку интенсивность этого потока зависит также от степени отклонения уровня гликемии G от значения константы BD, т. е. от величины разности $(BD-G)$. Следовательно, интенсивностью потока DR исследователь может управлять лишь частично и в целом закон управления потоком DR определяется функциональной зависимостью φ_1, между RD, QD и $(BD-G)$ отраженной в формуле (1).

Непрерывная, с постоянной скоростью, инфузия инсулина биостатором должна обеспечить подавление как эндогенной секреции инсулина, так и продукции глюкозы печенью (H). Однако в период настройки биостатора на клэмп гликемии уровень сахара в крови может повыситься настолько ($G>G_s$), что, несмотря на экзогенную гиперинсулинемию, гипергликемия станет стимулировать секрецию эндогенного инсулина и тем самым скорость утилизации глюкозы M будет определяться уже суммарным эффектом экзогенного и эндогенного инсулинов. В подготовительный период уровень сахара в крови может упасть ниже нормы ($G<G_h$) и тогда разовьется гипогликемия, которая стимулирует секрецию контринсулиновых гормонов (глюкагона, кортизола, катехоламинов и др.), что приведет как к снижению утилизации глюкозы тканями M, так и к индуцированию продукции глюкозы печенью H. Задача исследователя заключается как раз в том, чтобы в период эугликемического клэмпа исключить как гипер-, так и гипогликемию, что выключит механизм эндогенного гормонального регулирования, искажающего результаты клэмпа. Как видно на рис. 3, в режиме клэмпа гликемии — при достижении гликемией G заданного значения $BD=95$ мг%, т. е. при $(BD-G)=0$, потоком DR управляет только исследователь через параметр RD, и более того, согласно формуле (1), $RD=DR$. А так как эндогенное эндокринное регулирование в условиях клэмпа гликемии исключено, то на уровень гликемии G не влияет полностью подавленная экзогенной гиперинсулинемией продукция глюкозы печенью H. Следовательно, в условиях клэмпа гликемии уровень сахара в крови определяется лишь двумя потоками: с одной стороны, заданным исследователем темпом инфузии глюкозы RD, равным DR, а с другой — скоростью ее утилизации тканями M, которая зависит от уровня как гликемии G, так и экзогенной инсулинемии.

Влияние гликемии на утилизацию глюкозы клеткой определяется тем, что она зависит от разности, градиента, концентраций глюкозы между наружной и внутренней сторонами плазматической мембраны и потому с повышением гликемии темп утилизации глюкозы возрастает.

Итак, если учесть, что гликемия G зависит от скорости инфузии глюкозы и ее утилизации, и то, что при достижении клэмпа гликемия постоянна, тогда, исходя из «бассейнового принципа», скорость утилизации глюкозы равна скорости ее инфузии, а следовательно, параметр $RD = DR$ отражает скорость утилизации глюкозы при заданных уровнях гликемии и экзогенной инсулинемии.

К сожалению, обычно в клэмп-исследовании инсулинемия не контролируется, что может внести определенное искажение в результаты клэмпа, поскольку постоянная и рассчитанная на 1 кг массы тела инфузия глюкозы не обязательно должна приводить к сравнимым показателям инсулинемии у разных обследуемых: ведь объем инсулинового компартмента не определяется строго однозначно массой тела обследуемого. А раз так, то различия в инсулиновых компартментах могут дать расхождения в инсулинемии у обследуемых, что обусловит различные скорости утилизации глюкозы, и не будут отражать различную чувствительность тканей к биологическому действию инсулина. Отсюда желательно при проведении клэмпа контролировать и инсулинемию.

Как и следовало ожидать из вышеприведенных теоретических соображений, в условиях идеально проведенного клэмпа гликемии, как, например, у больной Е., практически совпадает не только средняя гликемия $G_{ср}$ с BD, но и заданное исследователем значение RD со средней скоростью инфузии глюкозы биостатором ($DR_{ср}$).

Последнему требованию не отвечает клэмп гликемии у больного Л., так как RD превышает $DR_{ср}$ на 18 мг/мин, что и понятно. В методической части нашей работы было указано, что желательно, чтобы скорость инфузии глюкозы в клэмпе не превышала 50 % от максимально возможной FD, которая составляет 848 мг/мин, и, таким образом, в условиях клэмпа гликемии $DR_{ср}$ оказалась близкой к этому критическому значению FD, и более того, часто ежеминутная скорость подачи глюкозы DR_i точно равнялась 848 мг/мин. В итоге заданное близко к предельным возможностям биостатора значение RD периодически препятствовало автоматической коррекции гликемии, когда DR_i должна была превысить значение FD. Оптимум RD, превышающий 848 мг/мин, был вполне вероятен, если обратиться к значениям $RD3$ на IV и V этапах, которые превысили величину FD. Если бы у исследователя была информация об аналитически вычисленных значениях RD, то она показала ему уже на III подготовительном этапе, что предельная скорость инфузии глюкозы FD должна быть повышена по крайней мере в 2 раза. Таким образом, аналитически вычисляемые значения RD можно использовать и для своевременной оценки адекватности заданного предельного значения FD в клэмп-исследовании.

Возникает естественный вопрос, почему $DR_{ср}$ в условиях клэмпа гликемии оказалась меньше $FD = 848$ мг/мин (см. табл. 2), если мы полагаем, что скорость инфузии была явно недостаточна? И как при недостаточной скорости инфузии глюкозы средний уровень гликемии может практически совпасть ($G_{ср} = 94{,}7$ мг%) с желаемым $BD = 95$ мг%? Ответ на эти вопросы содержится в особенностях алгоритма управления работой биостатора в условиях неустойчивой гликемии, колеблющейся вокруг желаемого значения $BD = 95$ мг%. Как видно на рис. 1, в выбранном интервале, характеризующем клэмп гликемии, ее колебания вокруг $BD = 95$ мг% были достаточно заметными — от минимума 92 мг% до максимума 97 мг%, и когда после низкой гликемии (92—93 мг%) скорость инфузии повышалась до максимально возможной (848 мг/мин), это через несколько минут вызывало превышение уровня $BD = 95$ мг%, и регуляция гликемии биостатором, согласно формуле (1), в той или иной степени блокировалась, что вызывало резкое снижение скорости инфузии глюкозы до относительно низких значений (580—601 мг/мин). И в итоге значение $DR_{ср}$ оказалось заметно меньше предельно возможной скорости инфузии глюкозы FD. Таким образом, невозможность вследствие низкого заданного значения FD обеспечить необходимую скорость инфузии глюкозы может вызвать «пилообразное» колебание гликемии вокруг значения $BD = 95$ мг% и тогда средний уровень гликемии в исследовании совпадает с RD, а средняя скорость инфузии глюкозы $DR_{ср}$ не будет совпадать с RD. И такое состояние характерно для ситуации, когда клэмп гликемии почти! достигнут.

Требует также объяснения и чрезвычайно выраженное колебание гликемии у больной Е. на I этапе исследования. Прежде всего следует заметить, что больная была высокоэмоциональной личностью и проявляла повышенное беспокойство в начале исследования. Поскольку расчетная скорость инфузии глюкозы была явно завышенной и на I этапе гликемия, как правило, превышала 95 мг%, то в итоге биостатор за 29 мин исследования подавал глюкозу лишь в течение 6 мин (см. рис. 2), и потому можно полагать, что высокие колебания гликемии на I этапе исследования были обусловлены преимущественно эндогенными механизмами регулирования (см. рис. 3): с одной стороны, секреция контринсулиновых гормонов на стресс вызывала высокий уровень гликемии, а с другой — пик гликемии (180 мг%) мог стимулировать секрецию инсулина, несмотря на экзогенную его инфузию, что и вызывало резкое снижение гликемии с 11 до 15 мин исследования. Такого рода результаты ставят вопрос о способе расчета скорости инфузии глюкозы по формулам (2)—(4), когда она оказывается на некотором этапе практически равной нулю. Понятно, что нулевое значение брать нельзя, поскольку в клэмпе инфузируется с постоянной скоростью инсулин. Для расчета $RD1 - RD3$ в таких ситуациях рекомендуется полагать, что ежеминутно $DR_i = RD$, т. е. в нашем случае на I этапе $DR_i = DR_{ср} = RD = 333$ мг/мин. И тогда отклонение средней гликемии $G_{ср}$ от BD будет модулировать в формулах (2)—(4) значение $RD = 333$ мг/мин. Таким способом и были проведены расчеты $RD1 - RD3$ по результатам I этапа исследований у больной Е.

Характер исследователя, проводившего клэмп, был достаточно выдержанным, и потому из трех аналитически вычисленных значений RD для II этапа им было выбрано $RD2 = 230$ мг/мин, а для III этапа, на котором и был получен клэмп гликемии, — $RD1 = 219$ мг/мин (см. табл. 2). В клэмпе гликемии значения $RD1 - RD3$ хотя и мало отличались друг от друга, тем не менее совпадающие значения $DR_{ср}$ и $RD1$ были чуть-чуть ниже (на

0,9 %) RD, и потому мы попытались еще улучшить результаты клэмпа, задав $RD1=217$ мг/мин (IV этап), хотя, согласно формуле (3), этого и не следовало делать ($RD2=219$ мг/мин). В результате на IV этапе, против ожидания, клэмпа гликемии вообще не получилось — ее уровень снизился значительно ниже $BD=95$ мг% (см. рис. 2). Причина этого явления была осознана уже после завершения исследования, и заключалась она в том, что при проведении клэмпа необходимо постоянно иметь в виду два процесса: 1) доведение объема компартмента глюкозы до нужной величины, обеспечивающей необходимую исследователю концентрацию сахара в крови; 2) поддержание доведенного до нужной величины объема компартмента глюкозы на постоянном уровне. Отсюда очевидно, что для того чтобы поддерживать гликемию на некотором постоянном уровне (фактически объем компартмента глюкозы), необходима гораздо меньшая скорость инфузии глюкозы, чем та, которая увеличивает компартмент до нужных размеров. На III этапе исследования у больной Е. был достигнут клэмп гликемии: объем компартмента глюкозы поддерживался постоянным и на нужном уровне при инфузии глюкозы со средней скоростью 219 мг/мин. Но после того как биостатор был отключен на несколько минут, чтобы изменить значение параметра RD с 219 на 217 мг/мин, объем компартмента глюкозы за это время заметно снизился (на что указывает снижение гликемии на IV этапе) и уже скорости 217 мг/мин оказалось недостаточно, чтобы довести его объем и соответственно гликемию до нужной величины (95 мг%). Этим и объясняется неудача на IV этапе исследования. В возникшей ситуации формулы (2)—(4) работают адекватно, так как аналитически задаваемые ими значения $RD1$—$RD3$ превышают значения, необходимые для клэмпа гликемии на уровне 95 мг%, а значит такой темп инфузии будет способствовать росту объема компартмента глюкозы до нужной величины (см. табл. 2).

Указанные соображения позволяют понять наблюдаемые иногда спонтанные срывы клэмпа гликемии после достаточно продолжительного периода стабилизации гликемии около нужной исследователю цифры. Можно предположить, что в таких ситуациях скорость инфуции глюкозы биостатором близка к пограничному значению (верхнему или нижнему), необходимому для поддержания постоянного объема глюкозного компартмента. Но минимальные эндогенные изменения гомеостаза гликемии уменьшают (или увеличивают) объем компартмента таким образом, что пограничной скорости инфузии глюкозы оказывается уже недостаточно для восстановления его до нужных значений и клэмп гликемии теряется. Срыв клэмпа гликемии можно также объяснить и тем, что нивелируемая алгоритмом (1), до поры до времени, очень медленная убыль (рост) объема компартмента глюкозы при слегка недостаточной (избыточной) скорости инфузии глюкозы в конце концов начинает превышать адаптивные возможности алгоритма (1). Критерием последней ситуации может служить отклонение $DR_{ср}$ от RD, несмотря на клэмп гликемии.

Результаты, полученные в клэмпе гликемии, были использованы для расчета скорости утилизации глюкозы $M_{ср}$ по формуле (5) (см. табл. 1), которая у больного Л. оказалась намного выше, чем у больной Е. Следует заметить, что больной Л. занимался в отличие от больной Е. интенсивными физическими упражнениями, чем, возможно, и обусловлено выявленное значительное различие в скорости утилизации глюкозы.

Выводы

1. В клиническом исследовании показано, что предложенные три математические формулы интеративного поиска параметра RD почти в 2 раза сокращают время проведения эугликемического инсулинемического клэмпа и повышают его качество.

2. Поддержание в клэмп-исследовании объема глюкозного компартмента на постоянном уровне требует намного меньшей скорости инфузии глюкозы, чем та, что обеспечивает увеличение его массы. Игнорирование этого обстоятельства может не только неоправданно затянуть время подготовительного периода в клэмп-исследовании, но и спровоцировать неадекватную интерпретацию полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Древаль А. В.* // Пробл. эндокринол.— 1992.— № 6.— С. 35.
2. *Старостина Е. Г.* Исследование чувствительности к инсулину и эффективности интенсифицированной инсулинотерапии у больных сахарным диабетом I типа: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
3. *Christin L., Nacht C.-A., Vernet O.* et al. // J. clin. Invest.— 1986.— Vol. 77.— P. 1747—1755.
4. *De Fronzo R. A., Tobin J. D., Andres R.* // Amer. J. Physiol.— 1979.— Vol. 273, N 3.— P. E214—E223.
5. *Verdonk C. A., Rizza R. A., Westland R. E.* et al. // Horm. Metab. Res.— 1980.— Vol. 12.— P. 133—135.

Поступила 03.10.91

AUTOMATED CALCULATION OF THE RD PARAMETER IN EUGLYCEMIC INSULINEMIC CLAMP — *A. V. Dreval, R. S. Suzdalnitsky, T. P. Dreval, P. V. Vladimirov, Kh. D. Bairamkulov, G. V. Titova, D. E. Grebenev, N. V. Anykina*

Summary. The authors proposed a new analytical approach to a search for the RD parameter in euglycemic insulinemic clamp which imparts a rate to glucose infusion. Two diabetic patients were investigated (RD parameter in the first case was determined by intuition, and in the second case — on the basis of mathematical iterative formulas). The analytical approach permitted a two-fold reduction of the time of clamp investigation improving its quality.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64:313.13(470.67)

С. А. Абусуев, Дж. Г. Хачиров, А. А. Ахмедханов

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ДАГЕСТАНЕ

Курс эндокринологии (зав.— доц. М. А. Абусуев), кафедра гигиены с экологией человека (зав. проф. Дж. Г. Хачиров) Дагестанского медицинского института, Махачкала

Профилактика и лечение сахарного диабета (СД) не могут быть эффективными, если в основу помощи больным диабетом не положены данные об его распространенности с учетом типов, форм заболевания и экологической ситуации в тех или иных районах [7]. Распространенность СД, по данным разных авторов, колеблется от 0,63 — 1,2 до 2—4 % в зависимости от этнических, наследственных, популяционных особенностей, образа жизни, питания, сложного комплекса природных и антропогенных экологических факторов и т. д. [2—5, 7, 10, 11, 14, 15].

При изучении эпидемиологических аспектов СД особый интерес представляют регионы, где на сравнительно небольшой территории имеются разные климатогеографические зоны и этнические группы, генетически значительно отличающиеся друг от друга, занятые различными видами трудовой деятельности. Таким уникальным регионом является Республика Дагестан.

Цель настоящего сообщения — изучение фактической распространенности и динамики СД на территории Дагестана с учетом типов СД, роли климатогеографических и этнических особенностей республики.

Для определения интенсивных показателей СД использованы данные медицинской отчетности Центральной республиканской больницы, Республиканского эндокринологического диспансера, а также результаты массовых профилактических осмотров населения с использованием «Глюкотеста» и определением глюкозы в крови и моче эндокринологами и терапевтами городов и районов Дагестана за 1987—1991 гг. [8]. Были изучены интенсивные показатели на 10 000 населения по городам, сельским районам, географическим зонам, этническим группам. Материал был подвергнут статистической обработке и представлен в аналитических таблицах [13].

Территория республики составляет 50,3 тыс. км^2, численность населения 1,8 млн [9], на долю городского населения приходится — 43,6 %, сельского — 56,4 %. В Дагестане имеется более 32 коренных народностей и этнических групп, проживающих компактно, в генетическом отношении нередко являющихся изолятами. Из них наиболее многочисленны аварцы — 27,5 % даргинцы — 15,6 %, кумыки — 12,9 %, лезгины — 11,3 %, русские — 9,2 %, лакцы — 5,1 %, табасаранцы — 4,3 %, ногайцы — 1,6 %, рутульцы — 0,8 %, агульцы — 0,8 %, другие — 10,9 % [9].

Дагестан находится у южной границы умеренного климатического пояса. Благодаря близости Каспийского моря, с одной стороны, и высоким горным хребтам — с другой, климат становится весьма разнообразным: засушливый климат полупустыни на Терско-Кумской низменности, близкий к субтропикам климат низовий Самура и холодный климат хребтов Большого Кавказа. В климатогеографическом плане территорию Дагестана принято делить на 3 зоны: равнинную, предгорную и горную [12].

Из народностей на равнине издавна проживают кумыки, ногайцы, русские. Другие народности, как правило, населяют предгорную и горную зоны. Городское население представлено всеми народностями Дагестана и России.

В хозяйственном отношении Дагестан является индустриально-аграрной республикой. Промышленность сосредоточена в городах республики, которые расположены преимущественно в равнинной зоне. Сельское население зоны занято возделыванием и обработкой винограда и злаковых культур. Население предгорья занято преимущественно садоводством. Население горной зоны в основном занято скотоводством, овцеводством.

В Дагестане на 1.01.92 СД был диагностирован

Таблица 1

Распространенность СД в республике Дагестан в 1987—1991 гг.

Группы населения	1987 г.			1988 г.			1989 г.			1990 г.			1991 г.		
	обе типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	обе типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	обе типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	обе типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	обе типа СД	ИЗСД	ИНЗСД
Всего по республике	29,50	6,50	23,00	31,40	6,85	24,55	32,84	6,64	26,20	35,08	7,07	28,01	38,04	7,09	30,95
	100,0	22,03	77,97	100,0	21,82	78,18	100,0	20,22	79,78	100,0	20,15	79,85	100,0	18,64	81,36
Городское население	56,48	11,60	44,88	59,76	12,09	47,67	61,73	11,84	49,89	65,38	12,71	52,67	71,01	12,69	58,32
	100,0	20,54	79,46	100,0	20,23	79,77	100,0	19,18	80,82	100,0	19,44	80,56	100,0	17,87	82,13
Сельское население	10,61	2,93	7,68	11,54	3,19	8,35	12,60	3,00	9,60	13,87	3,12	10,75	14,97	3,18	11,79
	100,0	27,62	72,38	100,0	27,64	72,36	100,0	23,81	76,19	100,0	22,50	77,50	100,0	21,24	78,76

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: в числителе — число случаев на 10 000 населения; в знаменателе — удельный вес типов СД (в %)

Таблица 2

Распространенность СД в городах Дагестана в 1987—1991 гг.

Город	1987 г.			1988 г.			1989 г.			1990 г.			1991 г.		
	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД
Махачкала	58,52	8,26	50,26	60,75	7,88	52,87	63,48	8,07	55,41	66,66	9,12	57,54	75,07	8,51	66,56
	100,0	14,12	85,88	100,0	12,97	87,03	100,0	12,71	87,29	100,0	13,68	86,32	100,0	11,34	88,66
Буйнакск	38,29	5,47	32,82	42,00	6,18	35,82	43,59	6,53	37,06	47,99	7,94	40,05	51,35	8,47	42,88
	100,0	14,29	85,71	100,0	14,71	85,29	100,0	14,98	85,02	100,0	16,55	83,45	100,0	16,50	83,50
Дербент	95,19	38,41	56,78	106,23	43,80	62,43	104,82	43,16	61,66	109,82	46,24	63,58	115,60	46,88	68,72
	100,0	40,35	59,65	100,0	41,23	58,77	100,0	41,18	58,82	100,0	42,11	57,89	100,0	40,55	59,45
Избербаш	48,16	14,27	33,89	58,15	14,27	43,88	59,94	10,35	49,59	60,64	7,49	53,15	68,85	7,49	61,36
	100,0	29,63	70,37	100,0	24,54	75,46	100,0	17,27	82,73	100,0	12,35	87,65	100,0	10,88	89,12
Каспийск	58,16	6,83	51,33	58,33	7,00	51,33	62,16	7,17	54,99	75,15	7,33	63,82	73,99	9,33	64,66
	100,0	11,74	88,26	100,0	12,00	88,00	100,0	11,54	88,46	100,0	10,30	89,70	100,0	12,61	87,39
Кизляр	78,67	7,92	70,75	79,18	8,17	71,01	76,89	6,39	70,50	76,63	6,64	69,99	76,63	7,66	68,97
	100,0	10,07	89,93	100,0	10,32	89,68	100,0	8,31	91,69	100,0	8,67	91,33	100,0	10,0	90,0
Кизилюрт	34,30	23,86	10,44	37,28	23,86	13,42	35,50	20,88	14,62	39,68	21,48	18,20	45,34	20,58	24,76
	100,0	69,56	30,44	100,0	64,00	36,00	100,0	58,82	41,18	100,0	54,13	45,87	100,0	45,39	54,61
Хасавюрт	41,69	5,43	36,26	41,68	4,71	36,97	45,11	4,85	40,26	48,40	5,00	43,40	49,96	5,71	44,25
	100,0	13,03	86,97	100,0	11,30	88,70	100,0	10,75	89,25	100,0	10,33	89,67	100,0	11,43	88,57
Ю. Сухокумск	14,75	3,28	11,47	13,12	3,28	9,84	14,75	3,28	11,47	17,21	3,28	13,93	22,95	4,92	18,03
	100,0	22,24	77,76	100,0	25,00	75,00	100,0	22,24	77,76	100,0	19,06	80,94	100,0	21,44	78,56
Даг. Огни	6,94	1,86	5,09	15,26	3,70	11,56	23,59	6,01	17,58	24,05	6,01	18,04	22,20	1,39	20,81
	100,0	26,66	73,34	100,0	24,25	75,75	100,0	25,48	74,52	100,0	24,99	75,01	100,0	6,26	93,94

у 6595 больных на 1,8 млн населения, что составляет 38,04 на 10 000 населения. Динамика заболеваемости за последние 5 лет представлена в табл. 1.

Ежегодно в республике заболевают СД в среднем 370 человек (средний темп прироста 6,57 %). Наблюдается абсолютный прирост заболеваемости как инсулинзависимым (ИЗСД), так и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД). Удельный вес ИНЗСД за 1987—1991 гг. увеличился с 77,97 до 81,36 %, а ИЗСД — уменьшился с 22,03 до 18,64 % в общей структуре СД.

Из всех больных СД 5069 (76,86 %) проживают в городах, а 1526 (23,14 %) — в сельской местности. Распространенность СД в городах составляет 71,01 на 10 000 населения, в сельских районах 14,97 на 10 000 населения, что подтверждает известную закономерность большей распространенности СД среди городского населения.

По распространенности СД города Дагестана также значительно отличаются друг от друга (табл. 2). Наибольшая распространенность СД отмечена в Дербенте, где преимущественно сосредоточена промышленность по переработке винограда. Затем идет г. Кизляр, где население также занято переработкой винограда и виноделием. Близка к нему и столица республики Махачкала. Аналогичное положение в городе-спутнике Махачкалы — Каспийске.

Несколько ниже распространенность СД в таких городах, как Избербаш, Буйнакск, Хасавюрт, Кизилюрт. В молодых городах — недавних поселках Даг. Огни и Южно-Сухокумск — отмечена наименьшая распространенность СД.

Доля ИЗСД в городах за 1991 г. составляет в среднем 17,9 %, ИНЗСД — 82,1 %. Обращает на себя внимание также общий рост числа больных как ИЗСД, так и ИНЗСД. Удельный вес ИНЗСД за 5 лет возрос с 79,5 до 82,1 %. Число больных ИЗСД увеличилось весьма незначительно — от 11,6 до 12,7 на 10 000 населения.

Несколько иная динамика и структура СД в сельских районах Дагестана (табл. 3).

Частота СД в сельских районах за 5 лет увеличилась от 10,61 до 14,97 на 10 000 населения. Причем тенденция к увеличению частоты ИЗСД весьма незначительная (2,93—3,18 на 10 000 населения), в то время как частота ИНЗСД возросла от 7,68 до 11,79. Удельный вес ИЗСД уменьшился от 27,6 до 21,2 %, доля ИНЗСД увеличилась от 72,4 до 78,8 %.

Особый интерес представляют показатели распространенности СД в разных климатогеографических зонах республики. Так, в предгорной и особенно горной зонах СД встречается почти в 2 раза реже, чем в равнинной зоне. Разность показателей распространенности СД на равнине и в предгорье, в предгорье и горной зоне имеет выраженную тенденцию к уменьшению ($0,05<p<0,1$), разность показателей равнинной и горной зон статистически существенна ($p<0,05$). Частота ИНЗСД ежегодно растет во всех зонах. Удельный вес ИЗСД во всех зонах уменьшается, а ИНЗСД увеличивается.

Известный прикладной и познавательный интерес представляют данные о распространенности СД среди разных народностей и этнических групп (табл. 4).

Данные табл. 4 свидетельствуют о наибольшей распространенности СД среди населения рус-

Таблица 3

Распространенность СД в сельских зонах Дагестана в 1987—1991 гг.

Регион	1987 г.			1988 г.			1989 г.			1990 г.			1991 г.		
	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД
Всего по сельским районам	10,61	2,93	7,68	11,54	3,19	8,35	12,60	3,00	9,60	13,87	3,12	10,75	14,97	3,18	11,79
	100,0	27,62	72,38	100,0	27,64	72,36	100,0	23,81	76,19	100,0	22,50	77,50	100,0	21,24	78,76
Равнинная зона	13,17	3,28	9,89	14,01	3,43	10,58	16,02	3,52	12,50	17,61	3,72	13,89	19,79	4,05	15,74
	100,0	24,91	75,09	100,0	24,48	75,52	100,0	21,97	78,03	100,0	21,12	78,88	100,0	20,46	79,54
Предгорная зона	10,53	2,80	7,73	11,18	3,09	8,09	12,00	3,04	8,96	14,35	3,47	10,88	15,22	2,56	12,66
	100,0	26,59	73,41	100,0	27,64	72,36	100,0	25,33	74,67	100,0	24,18	75,82	100,0	16,82	83,18
Горная зона	7,39	2,78	4,61	8,44	3,04	5,40	8,39	2,46	5,93	8,78	2,21	6,57	9,40	2,24	7,16
	100,0	37,62	62,38	100,0	36,02	63,98	100,0	29,32	70,68	100,0	25,17	74,83	100,0	23,83	76,17

ской национальности. При этом отмечается рост распространенности как ИЗСД, так и ИНЗСД. Из коренных народностей наиболее подвержены СД кумыки, лакцы, даргинцы и лезгины. Несколько меньше распространенность СД среди агульцев, табасаранцев, ногайцев. Значительно реже встречается СД среди аварцев, еще реже среди рутульцев. Следует отметить, что частота СД растет в основном за счет ИНЗСД. В связи с низкой частотой СД среди лиц аварской национальности, проживающих в горных районах, интересно отметить, что в Кизилюртовском районе равнинной зоны, куда с гор переселена в последние 30 10 лет часть аварцев и где они составляют 77 % всего населения, распространенность СД составляет 16,4 на 10 000 населения, т. е. приближается к частоте СД среди жителей равнинной зоны. Последнее свидетельствует о том, что частота СД среди разных этнических групп связана не столько с генетическими и этническими особенностями населения, сколько с особенностями образа жизни, питания, условиями труда и экологической обстановкой. Для понимания сущности этого феномена необходимо специальное исследование роли социально-гигиенических факторов в возникновении СД.

Таким образом, Республика Дагестан по распространенности СД может быть отнесена к сравнительно благополучным регионам. Однако более детальный анализ показывает, что в городах республики СД является распространенным заболеванием, особенно в тех из них, где развиты виноделие и промышленность по переработке винограда (Дербент, Кизляр). Существенно меньше распространенность СД среди сельского населения, что, по-видимому, связано с низким уровнем урбанизации, социально-экономического благополучия, значительно большей физической активностью населения. Закономерно уменьшение частоты СД от равнинной зоны к предгорной и горной. Такая тенденция отмечена и дру-

Таблица 4

Распространенность СД среди народностей Дагестана в 1987—1991 гг.

Народность	1987 г.			1988 г.			1989 г.			1990 г.			1991 г.		
	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД	оба типа СД	ИЗСД	ИНЗСД
Русские	18,77	2,58	16,19	19,67	2,83	16,84	19,53	2,83	16,70	23,39	3,08	20,31	26,64	2,63	24,01
	100,0	13,75	86,25	100,0	14,39	85,61	100,0	14,49	85,51	100,0	13,17	86,83	100,0	9,87	90,13
Кумыки	10,23	3,31	6,92	9,93	3,12	6,81	13,75	3,20	10,55	14,23	2,81	11,42	18,29	3,98	14,31
	100,0	32,36	67,64	100,0	31,42	68,58	100,0	23,27	76,73	100,0	19,75	80,25	100,0	21,76	78,24
Лакцы	11,90	5,23	6,67	12,08	6,14	5,94	11,39	3,40	7,99	11,84	2,50	9,34	15,96	3,64	12,32
	100,0	43,95	56,05	100,0	50,83	49,17	100,0	29,85	70,15	100,0	21,12	78,88	100,0	22,81	77,19
Даргинцы	11,06	4,49	6,57	11,70	4,60	7,10	13,54	4,59	8,95	14,58	4,87	9,71	14,58	4,28	10,30
	100,0	40,60	59,40	100,0	39,32	60,68	100,0	33,90	66,10	100,0	33,40	66,60	100,0	29,35	70,65
Лезгины	11,62	2,89 -	8,73	14,25	3,68	10,57	14,48	3,28	11,20	14,26	2,38	11,88	14,47	1,54	12,93
	100,0	24,87	75,13	100,0	25,83	74,17	100,0	22,65	77,35	100,0	16,69	83,31	100,0	10,64	89,36
Агульцы	9,56	6,83	2,73	12,29	6,83	5,46	12,29	6,83	5,46	12,29	6,83	5,46	13,66	6,83	6,83
	100,0	71,44	28,56	100,0	55,57	44,43	100,0	55,57	44,43	100,0	55,57	44,43	100,0	50,0	50,0
Табасаранцы	9,01	0,23	8,78	9,93	0,23	9,70	11,32	0,46	10,86	12,25	0,69	11,56	13,17	0,69	12,48
	100,0	2,55	97,45	100,0	2,32	97,68	100,0	4,06	95,94	100,0	5,63	94,37	100,0	5,24	94,76
Ногайцы	8,00	0,62	7,38	7,38	0,62	6,76	8,00	0,62	7,38	11,07	0,62	10,45	9,23	1,23	8,00
	100,0	7,75	92,20	100,0	8,40	91,60	100,0	7,75	92,25	100,0	5,60	94,40	100,0	13,33	86,67
Аварцы	5,72	1,66	4,06	6,55	1,91	4,64	6,42	1,57	4,85	7,22	1,47	5,75	7,67	1,50	6,17
	100,0	29,02	70,98	100,0	29,16	70,84	100,0	24,46	75,54	100,0	20,36	79,64	100,0	19,56	80,44
Рутульцы	2,85	1,14	1,71	2,28	1,14	1,14	2,28	1,14	1,14	3,42	1,14	2,28	3,42	0,00	3,42
	100,0	40,00	60,00	100,0	50,00	50,00	100,0	50,00	50,00	100,0	33,33	66,67	100,0	0,00	100,0

гими авторами [2] и, по-видимому, объясняется образом жизни населения гор, где люди физически более активны. Имеют значение и особенности питания населения горной зоны. В рационе горцев Дагестана, занятых овцеводством, значителен удельный вес белков [6]. Отмечена тенденция к увеличению частоты ИНЗСД во всех регионах Дагестана, что в значительной мере объясняется сдвигами в образе жизни, механизацией производства, изменением в последние годы традиций питания: замена мясной (белковой) пищи мучной (углеводистой). Значительный удельный вес ИЗСД в прошлом может быть объяснним большой частотой инфекций (эпидемический паротит, гепатит, корь, краснуха), а также меньшей выявляемостью ИНЗСД. Относительно меньшую распространенность СД среди жителей Дагестана можно объяснить и малой распространенностью среди дагестанцев таких генетических маркеров ИЗСД, как HLA B8 и B15, которые у них встречаются в 2 раза реже, чем у европеоидов [1]. Вместе с тем следует подчеркнуть значительную роль образа жизни населения. Это подтверждается тем, что представители аварцев, менее подверженных СД в горах, после переселения на равнину и изменения образа жизни болеют СД с такой же частотой, как и остальное население равнинной зоны.

Выводы

1. Республика Дагестан относится к числу регионов, где распространенность СД невысока; имеется выраженная тенденция к его росту преимущественно за счет ИНЗСД.
2. Наиболее часто подвержены СД жители равнины и городов, занятые преимущественно переработкой винограда и виноделием.
3. Наименее подвержены СД жители предгорья и горной зоны. Однако этнические группы с меньшей частотой СД с изменением места жительства и образа жизни становятся уязвимы для СД, как и другие народности.
4. Профилактические мероприятия по борьбе с СД следует сосредоточить преимущественно в городах и равнинной зоне Дагестана и направить на изменение образа жизни населения и экологической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абакарова Г. Г.* // Депрессии кроветворения.— Ставрополь, 1988.— С. 77—81.
2. *Акматкулова Д. А., Айдаралиева Е. А.* // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов.— Ташкент, 1989.— С. 136.
3. *Бабаджанова Г. Ю.* // Пробл. эндокринол.— 1987.— Т. 32, № 5.— С. 10—13.
4. *Балаболкин М. И., Гаврилюк Л. И.* Сахарный диабет.— Кишинев, 1983.
5. Всемирная организация здравоохранения: Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Серия техн. докладов № 727.— Женева, 1985.— С. 126.
6. *Гаджиев Х. Э.* Параперниционзная анемия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Махачкала, 1965.
7. *Мазовецкий А. Г., Великов В. К.* Сахарный диабет.— М., 1987.
8. *Мазовецкий А. Г.* Методические рекомендации по активному выявлению сахарного диабета.— М., 1987.
9. Основные итоги Всесоюзной переписи населения 1989 г. на территории Дат. АССР.— Махачкала, 1990.— С. 36.
10. *Потемкин В. В.* Эндокринология.— М., 1986.
11. *Сунцов Ю. И., Мазовецкий А. Г., Жуковский Г. С.* // Пробл. эндокринол.— 1984.— Т. 30, № 3.— С. 11—15.
12. *Эльдаров М. М., Гаджиев А. С.* Приглашаем в Дагестан.— Махачкала, 1984.
13. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А. М. Вихорта, А. В. Чаклина.— М., 1990.
14. Diabetes Epidemiology in Europe / Hrsg. H. Gutsche, H. Holler.— Stuttgart, 1975.
15. *West K.* Epidemiology of Diabetes and its Vascular Lesions.— New York, 1978.

Поступила 18.05.92

S. A. Abusuyev, J. G. Khachirov, A. A. Akhmedkhanov — DIABETES MELLITUS EPIDEMIOLOGY IN DAGHESTAN

Summary. The authors analyze the prevalence of diabetes mellitus in Daghestan, a republic with various climatic and geographic zones, whose population belongs to a great variety of ethnic groups, over 1987-1991. The findings evidence a lower prevalence of this condition in Daghestan than in other regions, but there is a trend to an annual increment in the morbidity, mostly at the expense of Type II diabetes. The urban residents of Daghestan more often develop the disease, may be due to the fact that wine-making industry is concentrated mainly in town. In the country diabetes mellitus in more incident on the planes, less incident in the foothills, and still less incident in the mountains. The highlanders, when they come to the planes, develop diabetes mellitus as frequently as the residents of the planes. Of the ethnic groups the Russians suffer from the disease most frequently, then come the Kumyks, Lakts, Darghines, Lezghines, Aguls, Tabasaranes; the Avares and Rutules are the least frequent among the diabetics. Preventive measures should be concentrated mostly in towns and on the planes. These specific features of diabetes mellitus epidemiology should be taken into consideration when organizing a net of endocrine service.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 617.731-092:612.017.1]-08

В. И. Мазуров, Л. Е. Святова, В. Ф. Даниличев, В. М. Черемисин, К. Я. Гуревич, М. Н. Пасхина, А. Н. Михальцов

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Кафедра гематологии и клинической иммунологии (нач.— проф. В. И. Мазуров) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (нач.— член-корр. РАМН Г. М. Яковлев), Санкт-Петербург

Аутоиммунная офтальмопатия (ОП) является гетерогенной формой патологии, которая может развиваться как самостоятельно, так и на фоне заболеваний щитовидной железы. Одним из ведущих звеньев патогенеза ОП является иммунопатологический механизм [3], что во многом определяет выбор тактики лечения. Несмотря на успехи, достигнутые в связи с применением глюко-

кортикоидов и лучевой терапии, некоторые вопросы лечения аутоиммунной ОП остаются до конца не решенными.

Целью настоящей работы явилось изучение различных клинико-иммунологических вариантов течения ОП, а также оценка эффективности ряда лечебных схем, примененных в зависимости от степени тяжести, морфологических вариантов и иммунологической активности заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 100 больных (18 мужчин и 82 женщины) в возрасте от 17 до 60 лет, в том числе 67 больных аутоиммунной ОП, 14 — тиреотоксической ОП и 19 больных, не имеющих признаков ОП при наличии патологии щитовидной железы. Продолжительность ОП колебалась от 3 мес до 2 лет. Все больные были обследованы в динамике до и после окончания курса лечения. Функцию щитовидной железы оценивали по клиническим данным, базальному уровню трийодтиронина, тироксина и ТТГ, определяемому с помощью коммерческих наборов фирмы «Malicordt», по степени поглощения радиоактивного йода (^{131}I) и сканированию, использовали обычные методы. В некоторых случаях применяли пробу с подавлением трийодтиронином. Антитиреоидные антитела определяли по методу Бойдена. Офтальмологический осмотр включал изучение состояния конъюнктивы, роговицы, глазного дна, полей зрения, внутриглазного давления. Наиболее информативными при аутоиммунной ОП были экзофтальмометрия, определение диплопии с помощью теста Ланкастера, изучение объема движения глазного яблока, компьютерная томография (КТ), проводившиеся на аппарате «Somatom» (фирма «Siemens» ФРГ), и МР-томография орбит на установке ВНТ-1000 (фирма «Bruker», ФРГ). Степень тяжести ОП оценивали исходя из индекса Крисса, характеризующего состояние мягких тканей, величину экзофтальма, поражение мышц, глаза, состояние роговицы, остроту зрения. По степени тяжести больные были разделены на 3 группы. Легкая форма ОП была диагностирована у 47 больных (индекс Крисса до 4,3; 1-я группа). Во 2-ю группу вошло 32 больных со средней степенью тяжести ОП (индекс ОП от 4,3 до 7,3). Тяжелая форма ОП наблюдалась у 16 больных (индекс ОП от 7,3 до 9,3 и выше; 3-я группа).

У 40 % больных аутоиммунной ОП заболевание протекало с поражением мышц, глаза, у 21 % преимущественно была поражена клетчатка, у 39 % наблюдались смешанные формы. Аутоиммунная ОП с преимущественным поражением мышц глаза характеризовалась клинически жалобами на экзофтальм, нередко асимметричный, за счет разной степени поражения мышц, двоением, болями при движении глаз, ограничением движения глазного яблока вплоть до фиксации его при тяжелых формах болезни.

При варианте ОП с поражением клетчатки на первый план выступала отечность параорбитальных тканей, конъюнктивальная инъекция, субъективные симптомы. Движение глазных яблок осуществлялось почти в полном объеме, не было диплопии. Смешанные формы характеризовались совокупностью перечисленных симптомов.

О состоянии клеточного иммунитета судили по данным абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров (скрининг-тест в модификации И. Д. Понякина), их функции по показателям реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с набором стандартных митогенов и показателям фагоцитоза.

Наряду с этим проводили оценку гуморального звена иммунитета по уровню иммуноглобулинов A, M, G, циркулирующих иммунных комплексов и C3 комплемента, определяемому с помощью метода иммунодиффузии по Манчини.

О состоянии местного иммунитета в тканях орбиты судили косвенно по данным РТМЛ с антигенами глазных мышц и клетчатки орбиты [2]. Субстратом для получения этих антигенов служили ткани мышц глаза и клетчатки орбиты человека, взятые на аутопсии не позднее 6 ч после смерти. Гомогенизированные экстракты этих тканей подвергались замораживанию в спиртовой ванне, а затем — лиофилизированной сушке на аппарате КС-30. По функциональному состоянию иммунитета были выявлены иммунологически неактивная и ммунологически активная стадии болезни.

С целью достижения эутиреоидного состояния использовали тиреостатики (мерказолил), тиреоидные гормоны (тиреодин, L-тироксин), β-блокаторы, лития карбонат, плазмосорбцию, проводимую на аппарате ПФ-05. Из препаратов,

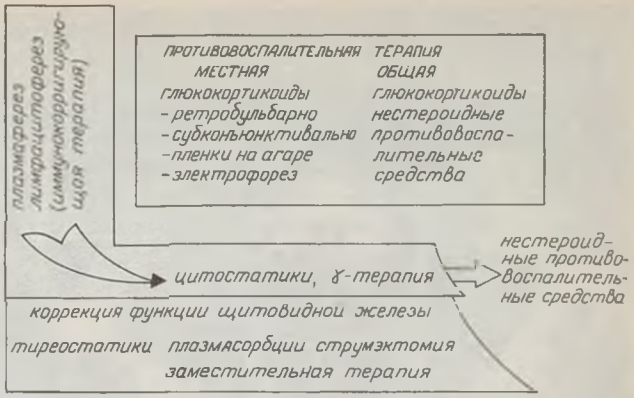


Рис. 1. Схема комплексной терапии аутоиммунной ОП.

направленных на купирование асептического воспаления в тканях глаза, использовали растворы глюкокортикоидов (метипред производства Финляндии и гидрокортизон фирмы «Рихтер») для местного применения. Перорально назначали нестероидные противовоспалительные препараты типа вольтарен производства Югославии, напроксин производства Индии, а также глюкокортикоиды внутрь в малых и средних дозах (10—40 мг преднизолона).

Иммуносупрессивная терапия включала применение иммуномоделирующего плазмафереза, лимфоцитафереза, проводимых на базе ЦЭД Военно-медицинской академии на аппаратах типа ПФ-05 и ФК-3,5, глюкокортикоидов, цитостатиков (метатрексат отечественного производства) и γ-терапии на область орбит. Лучевую терапию осуществляли на аппарате «Луч-1», заряд — кобальт-60, с расстояния 60 см, с двух полей 4×4 см, под углом 10° кзади. Разовая доза 1,8—2,0 Гр, суммарная очаговая доза 20—24 Гр.

Симптоматическая терапия включала использование десенсибилизирующих, дегидратационных препаратов, транквилизаторов, искусственных слез, магнитотерапию [1].

Оперативное лечение заключалось в пластике мышц глаза, мышц века, декомпрессии орбит.

Контроль за степенью эффективности проводимой терапии осуществляли на основании клинических показателей, данных КТ орбит в динамике (размеры мышц, их плотность, структура мышечной ткани и клетчатки, расстояние от вершины глазницы до основания глазного яблока, плотность клетчатки, наличие в ней включений), результатов иммунологических исследований.

Полученные данные были статистически обработаны с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Выбор тактики лечения аутоиммунной ОП основывался на степени тяжести заболевания, активности иммуновоспалительного процесса и наличии клинических признаков нарушения функции щитовидной железы.

В 1-й группе из 47 больных у 36 имелись симптомы тиреотоксикоза, подтвержденные лабораторными данными; у 2 больных выявлен гипотиреоз, развившийся вследствие аутоиммунного тиреоидита. Комплексная терапия больных в этой группе была начата с назначения тиреостатиков, плазмосорбции, а при наличии показаний — со струмэктомии. При гипофункции щитовидной железы проводили заместительную терапию тиреоидными гормонами. У всех больных было достигнуто состояние эутиреоза. У 14 больных на фоне этого этапа лечения удалось добиться регресса клинических проявлений ОП, что свидетельствовало об симптоматическом характере. В дальнейшем с целью профилактики развития аутоиммунной ОП этим больным было проведено лечение вольтареном в дозе 75 мг в день в течение 2—3 мес.

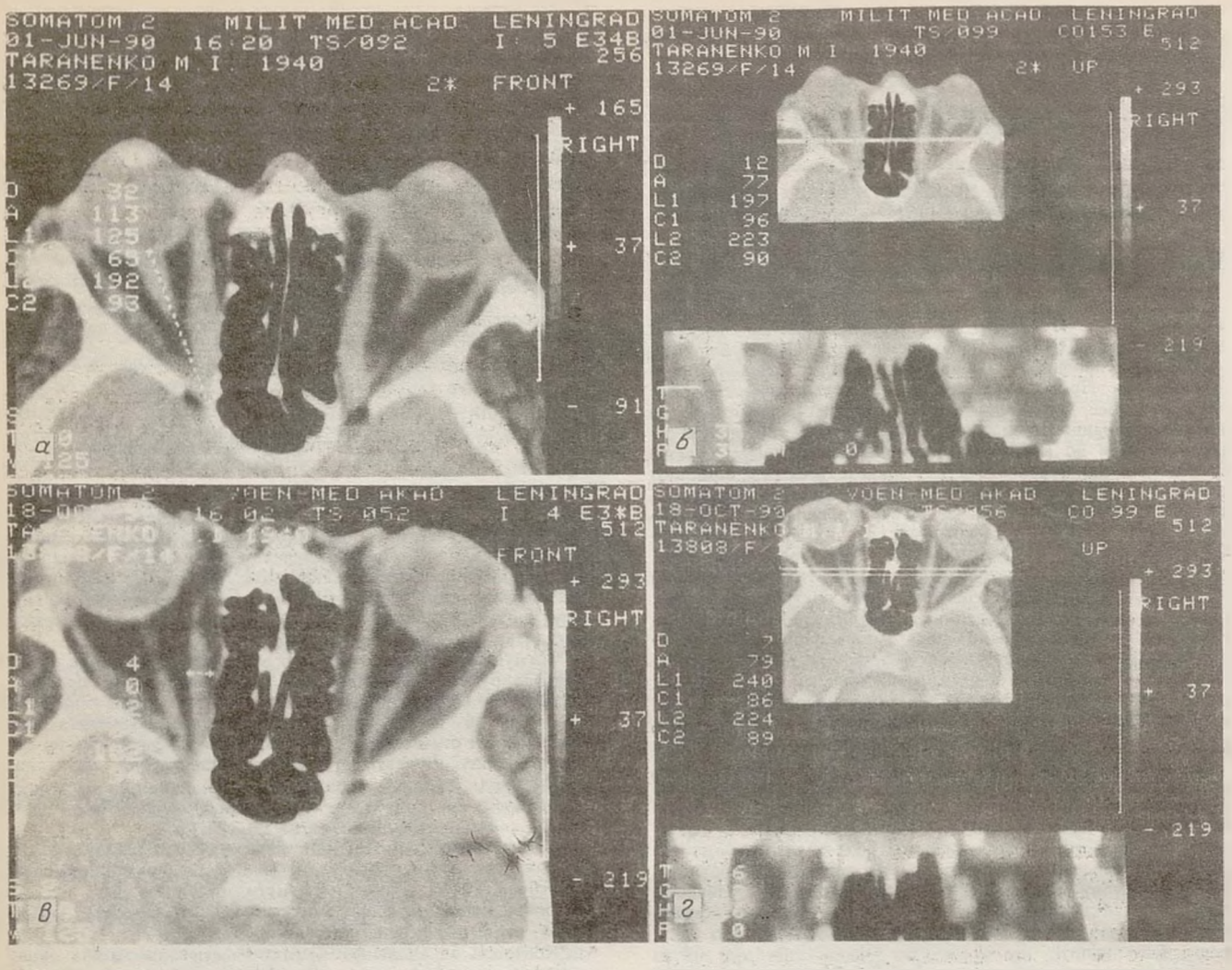


Рис. 2. КТ орбит больной аутоиммунной ОП с преимущественным поражением мышц глаза, средней степени тяжести, быстро прогрессирующего течения на фоне пульс-терапии преднизолоном с последующей терапией цитостатиком и малыми дозами преднизолона (через 4 мес после начала лечения).

а — до лечения: увеличение размеров медиальных и латеральных мышц с двух сторон до 9 мм; *б* — до лечения: увеличение размеров медиальных, латеральных (больше слева), верхних мышц глаз до 12—14 мм (реконструкция); *в* — положительная динамика в виде уменьшения размеров медиальных и латеральных мышц обоих глаз до 4 мм; *г* — положительная динамика в виде уменьшения размеров всех групп мышц глаза до 5—7 мм (реконструкция).

Остальным больным этой группы, у которых проявления ОП сохранились или имели тенденцию к прогрессированию, проводили патогенетическую терапию. При отсутствии иммунологических нарушений применяли в основном противовоспалительные средства. Сначала местно дексазон в дозе 4 мг 10—15 инъекций ретробульбарно [3], а затем поддерживающую терапию вольтареном в дозе 75 мг в день в течение 3 мес.

При наличии нарушений иммунного статуса патогенетическую терапию начинали с плазмафереза (3 процедуры) с последующим назначением цитостатика метатрексата в дозе 0,0075 г в неделю в течение 3 мес. Параллельно применяли противовоспалительные средства и симптоматическую терапию (рис. 1).

Этот подход позволил добиться положительных результатов у 80 % больных, индекс ОП на фоне лечения снизился с $4{,}0\pm0{,}177$ до $2{,}7\pm0{,}187$ ($p<0{,}001$). Показатели экзофтальмометрии стабилизировались у 81 % больных, улучшение на 1 мм имело место у 9 % больных, ухудшение наблюдалось у 9,8 %, что потребовало проведения у них более активного лечения.

Во 2-й группе больных со средней степенью тяжести болезни иммунологическая активность была подтверждена у 50 %. В схему лечения этих больных при быстром прогрессировании ОП была включена пульс-терапия преднизолоном в дозе 1 г внутривенно капельно в течение 3 дней, проводимая в начале лечения [7]. При ОП с поражением клетчатки к вышеуказанной схеме добавлялась γ-терапия на орбиты [8, 9]. Лучевое лечение проводилось после достижения клинико-иммунологической ремиссии.

В этой группе больных индекс ОП снизился в среднем с $7{,}405\pm0{,}196$ до $4{,}879\pm0{,}225$ ($p<0{,}001$). Показатели экзофтальмометрии удалось стабилизировать у 21 % больных, уменьшение проптоза на 1 мм наблюдалось у 18,1 % больных, на 2 мм — у 31 % больных и на 3 мм — у 6 % больных. В 6 % случаев имело место прогрессирование болезни. Снизились показатели степени диплопии в 2 раза у 40 % больных, полное исчезновение двоения наблюдалось у 23 % больных. У остальных больных удалось достичь исчезновения диплопии при взгляде вперед и вниз при сохранении двоения по

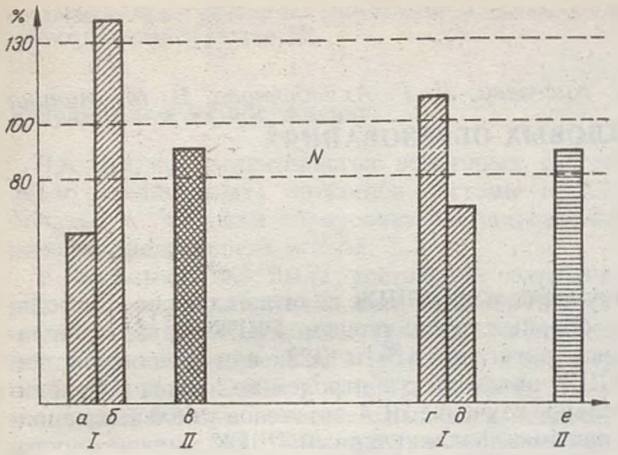


Рис. 3. Динамика показателей РТМЛ с АГ тканей орбиты на фоне лечения.

Слева — РТМЛ с АГ мышц глаза: *а* — сенсибилизация к АГ в виде снижения показателей РТМЛ (до лечения); *б* — неадекватный иммунный ответ в виде ускорения РТМЛ (до лечения); *в* — нормализация показателей РТМЛ после окончания терапии.
Справа — РТМЛ с АГ клетчатки орбиты: *г* — сенсибилизация к АГ в виде снижения показателей РТМЛ до лечения; *д* — неадекватный иммунный ответ до лечения в виде ускорения РТМЛ; *е* — нормализация показателей РТМЛ на фоне лечения. Пунктиром отмечена граница колебаний показателей РТМЛ с АГ тканей глаза у здоровых людей. *I* — до лечения, *II* — после лечения.

периферии. Данные КТ позволили также оценить эффективность лечения (рис. 2).

В 3-й группе на фоне комплексной терапии у 62 % больных было использовано γ-облучение на область орбит, чаще применялись средние дозы глюкокортикоидов с противовоспалительной целью, повторные курсы плазмафереза. В основном ОП была представлена смешанными морфологическими вариантами. У больных этой группы стойкий лагофтальм нередко способствовал развитию кератитов. Использование искусственных слез, создающих высокомолекулярную защитную пленку, дало возможность проводить эффективную профилактику этого осложнения ОП. При неэффективности лечения лагофтальма выполняли пластику мышц века.

Индекс ОП в этой группе больных снизился с 9,57±0,561 до 6,286±0,369 ($p<0,001$). Показатели экзофтальмометрии стабилизировались у 12,5 % больных, улучшились на 1 мм у 18,7 % больных, на 2 мм у 43,7 % больных, на 3 мм у 12,5 % больных. Двум больным пришлось повторить курс лечения из-за высокой степени прогрессирования ОП. На фоне иммуномоделирующей терапии в сочетании с цитостатиками удалось добиться нормализации уровня иммуноглобулинов у 78 % больных. Количество теофиллинчувствительных лимфоцитов (Т-супрессоров) у 32 % больных возросло до нормальных показателей. У 25 % больных функция Т-супрессоров до лечения была снижена, что коррелировало со степенью тяжести ОП. После лечения функция восстановилась.

О достижении клинико-иммунологической ремиссии аутоиммунной ОП судили по нормализации показателей РТМЛ с антигенами мышц глаза и клетчатки орбиты (рис. 3). Стойкая ремиссия в течение года наблюдалась у большинства больных. У 2 больных через год после лечения возникла активация иммуновоспалительного процесса в тканях орбиты, что потребовало повторного курса цитостатической терапии.

Таким образом, дифференцированный подход в выборе объема и тактики лечения ОП в зависимости от степени тяжести и активности иммунопатологического процесса позволяет повысить эффективность комплексной терапии этого заболевания и улучшить его прогноз.

Выводы

1. Комплексный подход к выбору лечебной тактики у больных с аутоиммунной ОП позволяет достигнуть стойкой клинико-иммунологической ремиссии в большинстве случаев.
2. Использование комплексной терапии позволило отказаться от применения высоких доз глюкокортикоидов с иммуносупрессивной целью, снизить риск развития осложнений.
3. Разработанная тактика лечения включает поэтапную терапию с учетом степени тяжести болезни, иммунологической активности и морфологического варианта ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Данилова А. И., Пелищук Е. Т.* // Офтальмол. журн.— 1986.— № 4.— С. 207.
2. *Камардин Л. Н., Яковлев А. М., Хорушко А. П.* // Пробл. эндокринол.— 1977.— № 4.— С. 32—35.
3. *Кандрор В. И., Бирюкова М. П., Крюкова И. В.* и др. // Там же.— 1990.— № 4.— С. 78—83.
4. *Eitel B., Schroeter M., Gnensch S.* // Z. ges. inn. Med.— 1989.— Bd 44, N 1.— S. 22—25.
5. *Osama F., Hjime T., Fadutaka K.* // Folia endocr. jap.— 1985.— Vol. 59, N 11.— P. 72—80.
6. *Kanaly G., Bockman H., Cordes U.* et al. // Med. Klin.— 1989.— Bd 84, N 3.— S. 121—127.
7. *Kendal-Faylor P., Crombie A. L., Stephanson A. H.* et al. // Brit. med. J.— 1988.— Vol. 297, N 3.— P. 1574—1579.
8. *Konishi G., Jida Y., Kasagi K.* et al. // Endocr. Jap.— 1986.— Vol. 33, N 5.— P. 637—644.
9. *Marcocci C., Bartaleno L., Danisucci H.* et al. // Clin. Endocr.— 1987.— Vol. 27, N 1.— P. 33—42.

Поступила 07.01.92

V. I. Mazurov, L. Ye. Svyatova, V. F. Danilichev, V. M. Cheremisin, K. Ya. Gurevich, M. N. Paskhina, A. N. Mikhaltsov. — DIFFERENTIATED APPROACH TO THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE OPHTHALMOPATHY

Summary. The results of comprehensive examinations and therapy of 67 patients with autoimmune ophthalmopathy are presented. In 80 % of the patients the disease coursed along with thyrotoxicosis, in 10 % thyroid function was reduced because of autoimmune thyroiditis, and in the rest autoimmune ophthalmopathy was an individual entity. A staged therapeutic complex for the treatment of this condition is suggested, aimed at correction of thyroid function (stage 1), followed by pathogenetic therapy including antiinflammatory measures, glucocorticoids and nonsteroid antiinflammatory drugs to arrest aseptic inflammation in the orbit, and immunosuppressive therapy to correct the immunity shifts. After clinical and immunologic remission was achieved, courses of maintenance therapy (nonsteroid antiinflammatory drugs) were carried out for 3-5 months monitored by blood analyses and ophthalmologic examinations, immunity status tests, CT clinical data. Choice of the treatment strategy was governed by the morphologic variant of ophthalmopathy, immunologic activity of the process, disease severity and pattern. Such an approach helped achieve positive results and clinico-immunologic remission, as well as timely prevent the progress of the disease.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.441-006-07:616.155.32-078.33

Б. Л. Расовский, М. Н. Димова, Т. П. Киселева, Л. Г. Ахмедьянова, В. М. Минина

АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ HLA ПРИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Екатеринбургский медицинский институт

Больных с узловыми формами зоба (УФЗ) относят к группе повышенного риска развития рака щитовидной железы (РЩЖ), однако причины и характер частого сочетания злокачественной опухоли с узловым зобом остаются неясными. Для выявления выраженности и характера связи этих процессов в щитовидной железе целесообразным является применение иммуногенетического анализа.

Данные литературы о распределении антигенов системы HLA при узловых образованиях щитовидной железы весьма немногочисленны. Л. Д. Серова и соавт. [9] у больных УФЗ отметили повышение встречаемости HLA-антигенов B5 и B8 и отсутствие антигена B35. По данным H. Dralle и соавт. [10], при УФЗ частота антигенов HLA была такой же, как у здоровых людей. В. А. Привалов и соавт. [4—6] анализировали распределение специфичностей системы HLA в группе больных УФЗ в сочетании с аутоиммунным компонентом в щитовидной железе и без такового. У больных зобом без аутоагрессии в железе различий в частоте встречаемости HLA-антигенов по сравнению с контрольной группой не установлено. При УФЗ с признаками аутоагрессии в железе выявлено достоверное повышение носительства HLA-антигенов A11 и A19, которые с высокой частотой встречались также и при аутоиммунном тиреоидите, что, по мнению авторов [5], свидетельствует о генетической общности этих заболеваний. Существенно, что при УФЗ нарушения в гуморальном звене иммунитета преобладали у лиц, носителей HLA B8, в то время как нарушения клеточного иммунитета чаще коррелировали с наличием антигена B7 [6].

Интересные данные получены исследовательской группой В. А. Привалова, изучавшей распределение антигенов системы HLA при РЩЖ [3]. Встречаемость HLA-антигенов в общей группе больных РЩЖ не отличалась от контроля; у больных папиллярным РЩЖ чаще выявлялись антигены B15 и B22; при фолликулярном РЩЖ различий с контролем не найдено. Сравнительное изучение HLA-антигенов у больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ выявило достоверное различие только по антигену B14. Антигены HLA A2, A9 и B17 и, в меньшей степени, B15 и B22 чаще встречались у больных РЩЖ с наличием аутоиммунного компонента в щитовидной железе. У лиц, гомозиготных по антигенам HLA («неполный фенотип»), заболевание протекало более тяжело, чаще наблюдались запущенные стадии, рецидивы заболевания и вторичные метастазы. При РЩЖ без метастазов чаще выявлялся антиген B15, а в метастазами — A1 и A19 [6].

H. Dralle и соавт. [10] изучали распределение антигенов II класса системы HLA при РЩЖ. У больных папиллярным РЩЖ чаще всего обнаруживали антигены Bw62 и DR5, при фолликулярном РЩЖ — DRw6, при медуллярном — DR3.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение распределения специфичностей I класса системы HLA у больных с узловыми образованиями щитовидной железы.

Таблица 1

Частота встречаемости некоторых (достоверно различаемых) антигенов системы HLA у больных УФЗ (n=101) и РЩЖ (n=97)

Группа	Антиген HLA	Частота антигена (A), %	Относительный риск (RR)	Атрибутивный риск (δ)	$\chi^2_{\left(\frac{\text{больные}}{\text{здоровые}}\right)}$
Больные УФЗ	A11	5,94	0,38	—	4,26
	Aw19	18,81	2,61	0,113	9,00
	A28	10,89	2,85	0,072	6,80
	B18	16,83	1,92	0,083	4,04
Больные РЩЖ	A11	5,15	0,33	—	3,95
	B15	14,43	1,22	0,074	5,38
	B18	19,59	2,25	0,109	5,07

Примечание. $\chi^2_{0,05}$=3,84; $\chi^2_{0,01}$=6,63.

Материалы и методы

Определяли антигены гистосовместимости у 97 больных РЩЖ (фолликулярный — у 40, папиллярный — у 26, фолликулярно-папиллярный — у 31) и у 101 больного с УФЗ (узловой — у 56, многоузловой — у 37, компенсированная автономная аденома щитовидной железы — у 8). Диагноз установлен на основании послеоперационного, гистологического исследования. Средний возраст больных — 42,9 года. Контрольную группу составили 500 доноров крови. Все обследованные русские, коренные жители среднеуральского региона в третьем поколении, не состоящие в кровном родстве. Группы больных и здоровых оказались достаточно репрезентативными, поскольку по полу, возрасту, национальной и региональной принадлежности относились к одной генеральной совокупности. Типирование антигенов системы HLA проводили с помощью микролимфоцитотоксического теста по методике NIH [13] с использованием панели анти-HLA-сывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови. Фенотипирование каждого больного осуществлялось не менее 2 раз и позволяло открывать 40 антигенов I класса системы HLA. Для удобства статистического анализа антигены-сплиты были отнесены к более широкой специфичности.

Сопоставление с контрольной группой и между группами больных проводили с помощью критерия согласия (χ^2) при учете одной степени свободы, относительный риск (RR) определяли по формуле B. Woolff [15], атрибутивный риск или этиологическую фракцию (δ) — по формуле G. Thomson [14], частоту гаплотипов (h) непрямым методом с использованием показателя гаметной ассоциации по методу P. Mattiuz [12]. Для более полного представления о степени близости (различия) двух или нескольких сравниваемых групп больных (или больных и здоровых) нами введен [8] показатель иммуногенетической дивергенции (igd), при котором в расчет принимались все определяемые аллели системы HLA. Иммуногенетическая дивергенция определялась из формулы,

предложенной для вычисления генетической дистанции между популяционными группами [2].

Результаты и их обсуждение

Частота представительства некоторых (достоверно различаемых) антигенов системы HLA у больных с узловыми образованиями щитовидной железы представлена в табл. 1.

У больных УФЗ была достоверно повышена частота представительства антигенов Aw19 (χ^2=9,00), A28 (χ^2=6,80) и B18 (χ^2=4,04) и снижена встречаемость антигена A11 (χ^2=4,26) и гаплотипа A2-B35 (h=—0,031; χ^2=4,85). Наиболее значимым при УФЗ был относительный риск носительства антигена A28 (RR=2,85) и атрибутивный риск — антигена Aw19 (δ=0,113). При РЩЖ достоверно чаще выявлялись антигены B15 (χ^2=5,38) и B18 (χ^2=5,07) и существенно реже — антиген A11 (χ^2=3,95). Наиболее выраженная генетическая связь с заболеванием по показателям относительного и атрибутивного риска обнаружена у антигена B18 (RR=2,25; δ=0,109). Группы больных УФЗ и РЩЖ достоверно различались только частотой представительства антигена A28 (χ^2=4,00) и гаплотипа A2-B35 (χ^2=3,93). При сравнении встречаемости антигенов HLA у больных среднеуральского (собственные данные) и южноуральского (исследовательская группа проф. В. А. Привалова) регионов равным образом часто встречались антигены Aw19 при УФЗ и B15 при РЩЖ, а носительство антигена A11 у больных УФЗ в сравниваемых группах оказалось дискордантным. Существенного различия гомозиготного носительства отдельных антигенов системы HLA среди больных и здоровых не выявлено.

Несомненный интерес представляют данные В. А. Привалова и соавт. [6] о распределении гаплотипов системы HLA при узловых образованиях щитовидной железы. У больных УФЗ наибольшая частота гаметной ассоциации установлена для гаплотипов A1-B8, A3-B35 и A19-B5, а у больных РЩЖ — A10-B5. Наиболее частые для жителей Южного Урала гаплотипы A2-B12, A2-B27, A3-B7 при УФЗ и РЩЖ выявлялись редко, т. е. отсутствовали специфические устойчивые связи гаплотипов [1]. Для РЩЖ с лимфоидной инфильтрацией ткани щитовидной железы наиболее характерными гаплотипами оказались A2-B12, A3-B7 и A19-B16, которые авторы считают маркерами активной функции лимфоцитов, имеющих протекторное значение при РЩЖ. По мнению авторов, лимфоидная инфильтрация ткани щитовидной железы контролируется через систему HLA. Это предположение подтверждают данные A. Lucas-Martin и соавт. [11], которые показали, что экспрессия антигенов HLA I и II классов прямо коррелировала со степенью лимфоидной инфильтрации щитовидной железы.

Согласно нашим данным, среди гаплотипов системы HLA (табл. 2) самыми частыми с учетом показателя гаметной ассоциации у больных УФЗ оказались гаплотипы A3-B7, A2-B7 и A2-B35, а у больных РЩЖ — A1-B8, A2-B7 и A3-B35. В группе здоровых среднеуральского региона превалировали гаплотипы A3-B35, A3-B7 и A1-B8. Интересно, что набор основных гаплотипов при РЩЖ оказался идентичен таковому при аутоиммунном тиреоидите [7], что, по-видимому, объясняется более или менее постоянно выраженными проявлениями аутоагрессии при РЩЖ. Существенное различие у больных УФЗ и РЩЖ в среднеуральском и южноуральском регионах показали гаметная ассоциация и гаплотипическая частота наиболее часто встречающихся гаплотипов HLA, что, несомненно, связано с популяционными особенностями каждой из рассматриваемых групп.

Таблица 2

Гаметная ассоциация и частота встречаемости некоторых гаплотипов системы HLA у больных УФЗ (n=101), РЩЖ (n=97) и здоровых (n=500)

Группа	Гаплотип HLA	Гаметная ассоциация (Δ)	Частота гаплотипа (h)
Больные УФЗ	A3-B7	0,0190	0,0449
	A2-B7	0,0033	0,0412
	A2-B35	—0,0020	0,0288
Больные РЩЖ	A1-B8	0,0669	0,0821
	A2-B7	0,0343	0,0646
	A3-B35	0,0358	0,0503
Здоровые	A3-B35	0,0385	0,0629
	A3-B7	0,0302	0,0585
	A1-B8	0,0385	0,0490

Наиболее полное представление о степени близости двух сравниваемых групп больных УФЗ и РЩЖ дает показатель igd, при котором в расчет принимались все определяемые аллели системы гистосовместимости. Показатели igd между группой контроля и группой больных УФЗ, между группой контроля и группой больных РЩЖ и, наконец, между группами больных УФЗ и РЩЖ составили соответственно $2{,}64 \cdot 10^{-2}$, $2{,}84 \cdot 10^{-2}$ и $2{,}73 \cdot 10^{-2}$, т. е. существенно не отличались друг от друга.

Таким образом, обе сравниваемые группы больных УФЗ и РЩЖ показали достаточно выраженную иммуногенетическую гомогенность. Это обстоятельство отчасти подтверждает и объясняет возможность сочетания гиперпластических образований с опухолями щитовидной железы. Иммуногенетическая близость предполагает сходные патогенетические механизмы формирования УФЗ и РЩЖ в одной щитовидной железе и, по сути дела, является обоснованием исключительно радикального подхода к лечению узловых образований щитовидной железы.

Выводы

1. Распределение специфичностей системы HLA у больных с узловыми образованиями щитовидной железы рестриктировано популяционными особенностями региона.

2. Спектры антигенов гистосовместимости при УФЗ и РЩЖ не имеют существенного различия, что свидетельствует об иммуногенетической близости заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев С. А.* Совершенствование дифференциальной диагностики как путь оптимизации хирургического лечения диффузного аутоиммунного тиреоидита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Саратов, 1989.

2. *Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю.* Новые антигены тканевой совместимости человека.— М., 1986.
3. *Привалов В. А., Васильев С. А., Суслова Т. А., Селиверстов О. В.* // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1988.— С. 46—52.
4. *Привалов В. А., Васильев С. А.* // Пробл. эндокринол.— 1989.— № 4.— С. 22—27.
5. *Привалов В. А., Васильев С. А., Суслова Т. А.* // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1989.— С. 130—137.
6. *Привалов В. А., Яйцев С. В., Суслова Т. А., Селиверстов О. В.* // Заболевания щитовидной и околощитовидной желез.— Харьков, 1991.— С. 95—96.
7. *Расовский Б. Л., Киселева Т. П., Ахмедьянова Л. Г., Минина В. М.* // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1988.— С. 52—56.
8. *Расовский Б. Л.* Сравнительная иммуногенетическая характеристика больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом и ее клинико-патогенетическое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1991.
9. *Серова Л. Д., Морева Е. С., Мишина Л. В.* // Вопросы хирургической патологии.— Л., 1980.— С. 23—27.
10. *Dralle H., Robin-Winn M., Reilmann L.* et al. // Klin. Wschr.— 1986.— Bd 64.— S. 522—525.
11. *Lucas-Martin A., Fos-Sala M., Todd T.* et al. // J. clin. Endocr.— 1988.— Vol. 66, N 2.— P. 367—375.
12. *Mattiuz P., Inde D., Piazza A.* et al. // Histocompatibility Testing — 1970.— Vol. 2.— P. 193—205.
13. *Terasaki P., McClelland J.* // Nature.— 1964.— Vol. 204.— P. 998—1000.
14. *Thomson G.* // Tiss. Antigens.— 1983.— Vol. 21.— P. 320—328.
15. *Wolff B.* // Ann. hum. Genet.— 1955.— Vol. 19.— P. 251—253.

Поступила 09.01.92

B. L. Rasovsky, M. N. Dimova, T. P. Kiselyova, L. G. Akhmedyanova, V. M. Minina — HLA ANTIGENS IN NODULAR FORMATIONS OF THE THYROID

Summary. Distribution of the HLA system Class I specificities was studied in 97 patients with thyroid carcinoma, 101 ones with nodular goiter and 500 donors in the Central Urals. B15, B18 antigens were very frequent and All antigens quite rare in the patients with thyroid carcinoma; in patients with nodular goiter the incidence of Aw19, A28, B18 antigens was the highest, whereas the incidence of A11 antigen and the A2-B35 haplotype was low. The groups of patients with thyroid carcinoma and nodular goiter differed only by the incidence of A28 antigen and A2-B35 haplotype, this fact indicating the immunogenetic similarity of the diseases in question. Similar pathogenetic mechanisms of the formation of mammary carcinoma and of nodular goiter in the thyroid may be supposed, this giving grounds for the radical approach to the treatment of nodular formations of the thyroid.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-006-089.87-06:616.153.454]-07

В. М. Трофимов, В. И. Мазуров, В. Ф. Архипов, Н. Н. Климко

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ИНСУЛИНОМЫ

Кафедра абдоминальной хирургии (нач.— проф. В. М. Трофимов), кафедра гематологии и клинической иммунологии (нач.— проф. В. И. Мазуров) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Органический гиперинсулинизм (ОГИ) — заболевание, которое, как известно, вызывается опухолью β-клеток поджелудочной железы, синтезирующей избыточное количество инсулина.

В литературе, посвященной изучению углеводного обмена до и после удаления инсулиномы, можно встретить различные суждения. При изучении этого вопроса большинство авторов используют исследование уровня сахара в различное время суток, пробу с голоданием, пробу с однократной глюкозной нагрузкой [1, 2, 8]. Считается, что при ОГИ сахарная кривая при пробе с нагрузкой глюкозой вследствие избытка инсулина у больных ОГИ более пологая и регистрируется на более низком уровне [2, 3]. А. Е. Дубицкий и соавт. [1], обследуя больных с помощью глюкозотолерантного теста, показали, что при ОГИ имеется разбалансировка гормональной регуляции углеводного обмена (нет взаимосвязи уровня в крови сахара, инсулина и С-пептида). Такая несбалансированность авторами связывается с циркуляцией в крови избыточного количества проинсулина. V. Koivisto и соавт. [6] установили, что при инсулиноме уровень в крови проинсулина в 4—6 раз выше, чем у здоровых. Кроме того, имеются данные [4], показывающие, что при внутривенном введении глюкозы (проба с постоянной гипергликемией) у больных ОГИ происходит снижение утилизации сахара по сравнению с группой здоровых. Эти данные подтверждают положение о наличии у больных ОГИ перестройки в регуляции углеводного обмена [5].

Известно, что после удаления инсулиномы развивается транзитная гипергликемия [1, 2, 7]. Однако в работах, посвященных этому вопросу, приводятся показатели гликемии, полученные, как правило, в первые часы, максимум дни, после операции. Нет четких данных о длительности развивающихся после устранения ОГИ нарушений углеводного обмена, не до конца ясны

Таблица 1

Дневные колебания уровня (в ммоль/л) сахара до и в различные сроки после удаления инсулиномы

Время взятия крови, ч	До операции	Срок после операции			
		1 сут	14 сут	21 сут	1 год и более
9 ч	2,18±0,71	10,2±0,63	7,2±2,71	5,12±1,71	4,42±0,56
12 ч	3,11±0,68	14,1±1,12	8,41±1,99	5,3±1,25	4,71±0,75
14 ч	2,50±1,08	9,1±0,97	8,9±3,7	4,94±0,89	4,11±0,49

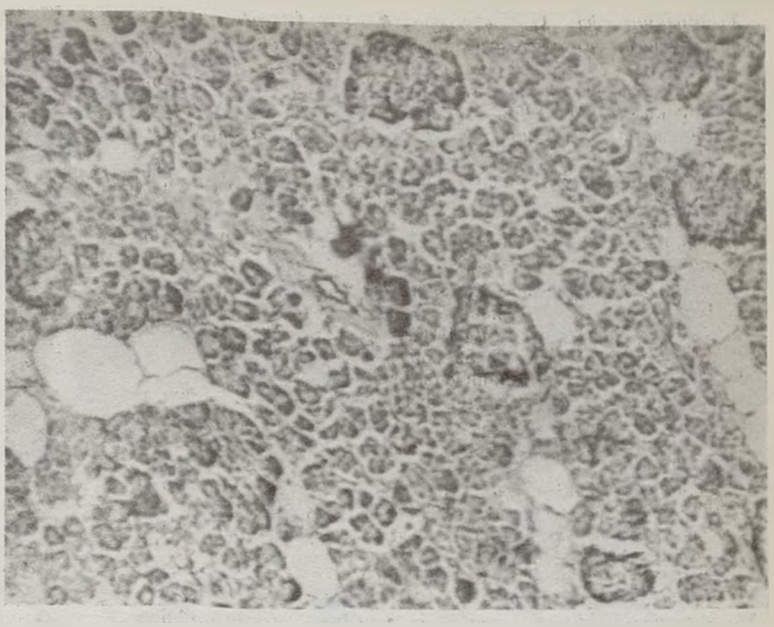


Рис. 1. Островки поджелудочной железы у больных с инсулиномой.

Импрегнация серебром по Гримелиусу. ×180.

его причины. Нам не встретилось работ, в которых изучались бы показатели углеводного обмена в отдаленные сроки после удаления инсулиномы.

Нет достаточных сведений о резервных возможностях инсулинпродуцирующего аппарата при ОГИ. Для изучения этого вопроса одним из авторов настоящей работы (проф. В. И. Мазуров) впервые была предложена проба с двойной нагрузкой глюкозой (проба Штауба—Трауготта), использовавшаяся для выявления скрытых форм сахарного диабета.

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых показателей углеводного обмена и функционального состояния β-клеточного аппарата поджелудочной железы как до, так и после удаления инсулиномы.

Материалы и методы

Клиника абдоминальной хирургии академии располагает опытом оперативного лечения ОГИ у 34 человек. У 13 больных (10 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 17 до 70 лет проанализированы до операции, в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после операции (1 год и более) дневные колебания уровня сахара, результаты пробы с голоданием, пробы с двойной нагрузкой глюкозой. Наряду с этим было проведено определение в крови уровня инсулина и С-пептида. При анализе показателей углеводного обмена у обследованных больных (инсулин, С-пептид) частично использованы данные, полученные сотрудником кафедры А. Ю. Ревским.

Клиническая картина ОГИ была типичной и характеризовалась развитием гипогликемических состояний вплоть до комы. Длительность заболеваний до операции колебалась от 4 мес до 4 лет. Наиболее часто окончательный диагноз устанавливался через 2—3 года после появления первых признаков заболевания.

Для устранения гиперинсулинизма использовались различные по объему вмешательства. Чаще осуществлялась энуклеация опухоли (у 6 больных) или краевая резекция поджелудочной железы (у 5). Резекция хвоста или хвоста и тела поджелудочной железы была произведена 2 больным. У подавляющего большинства больных инсулинома была доброкачественной, и только у 3 из них выявлены отдельные признаки злокачественного роста, которые выражались в очаговом клеточном и ядерном полиморфизме, но без цитологического атипизма и ангиоинвазии. Ни регионарных, ни отдаленных метастазов не обнаружено.

Результаты и их обсуждение

Уровень сахара в крови до операции и в различные сроки после операции был неодинаковым (табл. 1).

Дневные колебания содержания сахара до операции были несущественными при низком его уровне. После операции развивалась транзиторная гипергликемия. Хотя у многих больных она была умеренной, но всегда требовала корригирующей терапии. У отдельных больных суточная потребность в инсулине достигала 60 ЕД.

У подавляющего числа больных повышение уровня сахара регистрировалось в первые 14 дней после удаления гормонально-активной опухоли. Нормализация показателей дневных колебаний уровня сахара, как правило, происходила на 3-й неделе послеоперационного периода.

Таблица 2

Результаты пробы с голоданием до и в отдаленные сроки после удаления инсулиномы

Показатель пробы	До операции	1 год и более после операции	Контрольная группа
Средние величины самого низкого уровня сахара в крови, ммоль/л	1,72±0,28	3,48±0,13	4,1±0,71
Средние величины уровня инсулина при самом низком уровне сахара, мкЕД/л	38,52±1,15	4,5±0,19	2,55±0,26
Средние величины уровня С-пептида крови при самом низком уровне сахара, нг/л	5,31±1,04	0,14±0,073	0,97±0,12

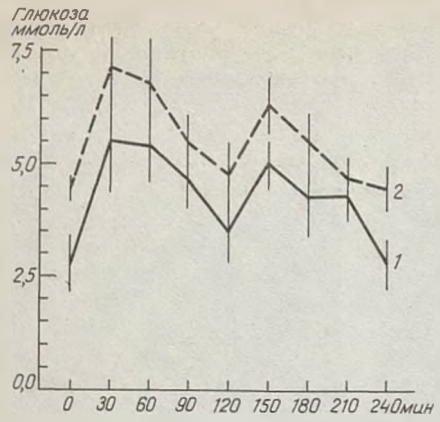


Рис. 2. Результаты пробы с двойной нагрузкой глюкозой у больных до (*1*) и после (*2*) удаления инсулиномы.

Появление гипергликемии после удаления инсулиномы, вероятно, можно объяснить развившейся до операции повышенной активностью контринсулярных механизмов или существовавшей блокадой инсулярных рецепторов. В то же время нельзя исключить, что гипергликемия после операции обусловлена недостаточной функциональной активностью β-клеток вне опухоли, которая может быть «подавлена» гиперсекретирующей инсулиномой. Последнее предположение, однако, не находит подтверждения при исследовании тканей железы вне опухоли. Гистологических признаков атрофии β-клеток не выявлено. Строение островков Лангерганса не было нарушено (рис. 1).

При изучении дневных колебаний уровня сахара в отдаленные сроки после операции (через 1 год и более) мы не наблюдали каких-либо отклонений от нормы (см. табл. 1). При этом средние показатели гликемии в отдаленные сроки послеоперационного периода оказались в 2 раза выше, чем до оперативного вмешательства.

Изучение пробы с двойной нагрузкой глюкозой позволило выявить ряд особенностей функционирования инсулиномы. Как известно, у здорового человека наибольший подъем уровня сахара в крови отмечается после первого приема глюкозы в дозе 50 г на 1 м^2 поверхности тела, после второго приема уровень повышается менее значительно и обычно составляет $^2/_3$ от амплитуды первого пика [3].

Принимая во внимание избыточное количество инсулина, вырабатываемого опухолью, можно было ожидать, что второй пик подъема уровня сахара будет особенно низким. Проанализировав полученные данные, мы, однако, не выявили ожидаемых изменений. При этом было отмечено, что кривая при ОГИ напоминает кривую здорового человека, хотя и устанавливающуюся на более низком уровне, с более круто снижающейся конечной частью ее (рис. 2).

Мы полагаем, что выявленная особенность пробы Штауба — Трауготта у больных с ОГИ характерна для ответа опухолевых клеток на нагрузки глюкозой, и наряду с другими показателями эту пробу можно использовать при установлении природы гиперинсулинизма.

Следует отметить, что сахарная кривая, полученная у всех больных, у которых прошло больше года после операции, не отличается от таковой у практически здорового человека.

Уровень инсулина и С-пептида при пробе с двойной нагрузкой глюкозой представлен на рис. 3. Видно, что до операции в кровь выбрасывается очень большое количество инсулина и С-пептида. При этом следует отметить, что до операции после второго приема глюкозы уровень инсулина повышается и в то же время снижается содержание С-пептида. Вероятно, это и объясняется тем, что на повторную стимуляцию глюкозой в кровь выбрасывается инсулин, связанный с С-пептидом. После удаления инсулиномы при исследовании в сроки через 1 год и более содержание в крови инсулина и С-пептида у обследованных больных резко снижается и каких-либо особенностей в характере кривых не выявлено.

Нами изучена корреляционная зависимость между уровнем глюкозы, инсулина и С-пептида при пробе с двойной нагрузкой глюкозой. Математическая обработка данных была произведена с помощью пакета прикладных программ Statgraf и Supercalc на персональном компьютере типа IBM PC AT. Выявлено, что до операции корреляция между тремя этими показателями отсутствует. Имеется дисбаланс между уровнем глюкозы, инсулина и С-пептида, что, вероятно, можно объяснить определенной автономностью инсулинпродуцирующей опухоли. После ее удаления этот дисбаланс устраняется, отмечается нормализация показателей углеводного обмена. После

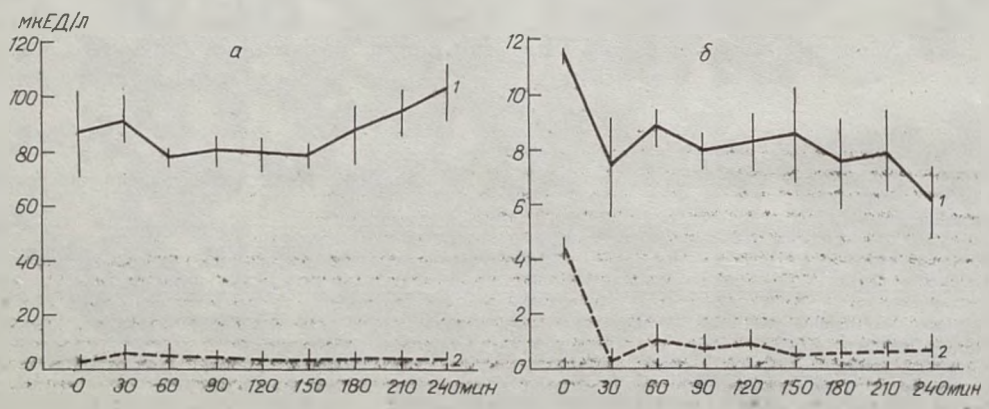


Рис. 3. Уровень инсулина (*а*) и С-пептида (*б*) при пробе с двойной нагрузкой глюкозой у больных до (*1*) и после (*2*) удаления инсулиномы.

удаления инсулиномы статистически достоверная корреляция определяется между уровнем глюкозы и содержанием инсулина ($p<0,05$) и между уровнем инсулина и содержанием С-пептида ($p<0,05$).

Очень показательной для характеристики состояния углеводного обмена, как известно, является проба с голоданием. До операции получены типичные для ОГИ данные. Средние величины самого низкого уровня сахара крови были 1,72±0,28 ммоль/л. Признаки глубокой гипогликемии появлялись в среднем через 7 ч после начала проведения пробы.

После удаления инсулиномы в сроки через 1 год и более показатели самого низкого уровня сахара в крови увеличились в 2 раза и достигли 3,48±0,13 ммоль/л. Голод больные после удаления инсулиномы переносили так же, как и здоровые люди.

Результаты исследования уровня инсулина и С-пептида при проведении пробы с голоданием представлены в табл. 2. Как видно, до операции в момент наиболее низких показателей сахара крови при ОГИ вырабатывается большое количество инсулина и С-пептида. После удаления инсулиномы при такой же пробе с голоданием уровень инсулина и С-пептида значительно снижается и приближается к величинам, выявленным у здоровых лиц. Мы сравнивали полученные данные с показателями контрольной группы, состоящей из 11 человек в возрасте от 20 до 40 лет, не имевших заболеваний поджелудочной железы.

Уровень сахара при пробе с голоданием у больных после устранения гиперинсулинизма был более низким, чем в контрольной группе, хотя и находился в пределах нормальных величин, а уровень инсулина, не выходя за пределы нормы, превышал аналогичный показатель в контрольной группе здоровых людей.

Выводы

1. В характеристике углеводного обмена у больных с органическим гиперинсулинизмом целесообразно использовать пробу с двойной нагрузкой глюкозой.

2. Выраженные нарушения углеводного обмена у больных с ОГИ в отдаленные сроки после операции устраняются. Наступает клиническое выздоровление. В то же время при пробе с голоданием средние величины уровня сахара в крови, инсулина и С-пептида не достигают соответствующих показателей в контрольной группе здоровых людей.

3. После удаления инсулиномы транзиторная гипергликемия сохраняется первые 2 нед послеоперационного периода. Нормализация показателей дневных колебаний уровня сахара происходит на 3-й неделе после устранения гиперинсулинизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дубицкий А. Е., Кожара С. А., Лифшиц Ю. З., Мельник И. Ф.* // Клин. хир.— 1987.— № 11.— С. 26—28.
2. *Николаев О. В., Вейнберг Э. Г.* Инсулома.— М., 1968.— С. 76—100; 152—180.
3. *Шурыгин Д. Я., Попов С. Е.* Пособие по клинической эндокринологии.— М., 1968.— С. 141—143.
4. *Garcia Lopez J. M., De La Fuente A., To me Ma A., Caberaz-Cerrato J.* // Horm. Metab. Res.— 1987.— Vol. 19, N 4.— P. 160—163.
5. *Hale P. J., Nattrass M.* // Clin. Endocr.— 1989.— Vol. 30, N 1.— P. 29—38.
6. *Koivisto V., Yki-Jarvinen H., Hartling S. G.* et al. // J. clin. Endocr.— 1986.— Vol. 63, N 5.— P. 1117—1120.
7. *Vao Chong-Zheng, Zeng-Xian-jin, Nin Zhan-po* // Chin. med. J.— 1984.— Vol. 97, N 1.— P. 57—60.
8. *Zeng-Xian-jin, Vao chong-Zheng, Zhong Shou xian* et al. // Ibid.— 1983.— Vol. 96, N 8.— P. 575—582.

Поступила 21.02.92

V. M. Trofimov, V. I. Mazurov, V. F. Arkhipov, N. N. Klimko — SOME CARDOHYDRATE METABOLISM PARAMETERS IN THE PATIENTS PRIOR TO AND AFTER REMOVAL OF INSULINOMA

Summary. Measurements of the daily fluctuations in the sugar blood levels, fasting test, the double glucose tolerance test, and measurements of the blood insulin and C peptide levels were carried out in 13 patients with organic hyperinsulinism prior to insulinoma removal and in the immediate and late periods after it. The double glucose tolerance test was for the first time used to study carbohydrate metabolism in patients with organic hyperinsulinism. The curve of this test in insulinoma patients was found to resemble that in health, though with lower levels and a more abrupt lowering of its end section. This feature may be used to define the origin of hyper insulinism. No correlation between the blood glucose, insulin, and C peptide levels was detectable before surgery in this patient population. After surgery the imbalance in these three parameters relationships is eliminated. Carbohydrate metabolism parameters normalized after the operation; the lowest blood sugar level was increased twofold in the fasting test. Transitory hyperglycemia persisted for two weeks after elimination of hyperinsulinism. Daily fluctuations in the blood sugar levels normalize during the third week after surgery.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.453-008.61-07+616.453-008.61-089

С. Ю. Серпуховитин, Ю. К. Трунин, С. Д. Арапова

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИКРОКОРТИКОТРОПИНОМ

Эндокринологический научный центр (дир.— член.-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва.

За последние годы подходы к лечению болезни Иценко—Кушинга претерпели большие изменения. В настоящее время используются четыре основных метода: хирургические вмешательства на гипофизе, облучение гипофиза, удаление надпочечников, медикаментозная терапия.

Важным шагом явилось внедрение микрохирургической техники для селективного удаления микроаденом гипофиза. Этот метод позволяет добиться полного выздоровления у 90 % больных с болезнью Иценко—Кушинга [3—6, 8].

В настоящее время в случаях выявления с помощью современных рентгенологических методов или магнитно-резонансной томографии микро-

Таблица 1

Средние значения уровня гормонов в предоперационном периоде

Гормон	Норма	Группа	
		1-я	2-я
Кортизол (кровь), нмоль/л:			
утром	250—650	700,6±50,4	530,5±140,3
вечером	130—270	960,4±44,3	340,4±67,8
Кортизол (моча), мкг/сут	200—550	600±39,8	550,4±49,4
Дегидроэпиандростерона сульфат (моча), мкг/сут	250—700	904±96,2	720,3±34,2
АКТГ, пмоль/л	2,2—22	101,4±2,1	24,2±1,9
СТГ, нг/мл	7	4±2	6±1
ТТГ, мЕД/л	0,2—3,5	1,29±0,5	2,1±1,4
Пролактин, мЕД/л	50—300	290±90,0	260±40,0
ЛГ, ЕД/л	3,0—10	7±5	6,4±2,5
ФСГ, ЕД/л	1,0—10	5,5±2,3	4,9±3,4

аденомы гипофиза предпочтение должно отдаваться транссфеноидальному удалению опухоли гипофиза. Если же методы топической диагностики не дали результата, целесообразно воздержаться от операции, так как гиперплазия кортикотрофов может быть вызвана гиперактивностью нейрогипоталамических механизмов, контролирующих секрецию АКТГ. В подобных случаях даже гипофизэктомия не приведет к выздоровлению больного [1, 2, 7, 9, 10].

В настоящей работе анализируются результаты, полученные при лечении болезни Иценко—Кушинга методом транссфеноидальной аденомэктомии гипофиза. Изучен уровень тропных гормонов до и после операции, а также корреляционная связь между рентгенологическими и интраоперационными находками. Мы приводим сведения о 10 больных с болезнью Иценко—Кушинга, вызванной аденомой гипофиза. Эти пациенты были оперированы в период с 1989 по 1991 г.

Материалы и методы

Находились под наблюдением 10 больных (9 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 18 до 30 лет. Средняя продолжительность заболевания равна 6 годам. Наиболее частыми симптомами заболевания были «лунообразное» лицо, стрии, повышение артериального давления, гирсутизм, утомляемость, диспластическое ожирение, остеопороз, гиперпигментация, аменорея, сахарный диабет, снижение либидо, изменения психики, головная боль, лакторея. Ни у одного из больных не было зрительных нарушений, связанных с опухолью гипофиза.

Из 10 больных 6 проводилось лечение до операции: 2 подвергались лучевой терапии на межуточно-гипофизарную область за 1—1,5 года до операции, 2 — получали медикаментозную терапию (парлодел, хлодитан) в течение 6—10 мес и 2 — комбинированную терапию. Стойкой ремиссии ни у одного из этих больных получить не удалось.

Уровень гормонов в крови определяли в предоперационном периоде и через 6—10 дней после операции. Эти исследования включали определение экскреции свободного кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата с мочой, циркадного ритма уровня кортизола и АКТГ в крови. Все исследования проводили радиоиммунологическим методом. Для получения более точных результатов уровень свободного кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата в моче определяли в пересчете на 1 г креатинина. Кроме того, для изучения функции гипофиза исследовали уровень других тропных гормонов крови: СТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина.

Всем 10 больным была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастным усилением и забрюшинного пространства. У 6 больных проведена ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) гипофиза.

Таблица 2

Эффективность методов, используемых для топической диагностики аденомы гипофиза

Аденома	Рентгенография		КТ		ЯМРТ		Операция
	+	−	+	−	+	−	
Микроаденома	0	0	6	1	6	0	8
Предполагаемая микроаденома	0	0	1	0	0	0	0
Макроаденома	3	0	2	0	0	0	2
Всего..	3	0	9	1	6	0	10

Результаты и их обсуждение

Полученные показатели уровня гормонов в крови и моче у больных с болезнью Иценко—Кушинга были не всегда однозначны в предоперационном периоде, что заставило нас разделить больных на 2 основные группы. У больных с болезнью Иценко—Кушинга 1-й группы (n=6) наблюдались повышение уровня свободного кортизола в крови и моче, изменение суточного ритма содержания кортизола и нормальная реакция подавления при проведении большой дексаметазоновой пробы. Причем в этой группе оказались больные, ранее не лечившиеся или подвергшиеся только лучевой терапии. У больных 2-й группы (n=4) также отмечалось повышение уровня свободного кортизола в крови и моче, но наблюдались относительное сохранение суточного ритма содержания кортизола и «отрицательная» реакция при проведении большой дексаметазоновой пробы (табл. 1).

Как видно из табл. 1, для больных 2-й группы характерен более высокий уровень АКТГ в плазме по сравнению с больными 1-й группы. Из остальных тропных гормонов повышенным был уровень пролактина у 3 больных, из них у 2 была лактorея, причем уровень пролактина у них был повышен незначительно и составлял в среднем 200 мЕД/л. Отклонений от нормы содержание СТГ и ТТГ не имело. Отмечалось незначительное снижение уровня ЛГ у 2 больных, уровень ФСГ также был нормальным.

Таблица 3

Средние значения гормональных показателей после операции

Гормон	1-я группа		2-я группа	
	положительный результат	отрицательный результат	положительный результат	отрицательный результат
Кортизол (кровь), нмоль/л:				
утром	284,2±115	676,4	268,4±134,5	720,3±120
вечером	150,4±88,4	270	154,6±64	265,4±63
Кортизол (моча), мкг/сут	240±64	560	200,7±46	580±94,2
Дегидроэпиандростерона сульфат (моча), мкг/сут	180,8±40,6	700,8	264,4±72	720±122,1
АКТГ, пмоль/л	3,2±2,5	24	2,4±1,6	26,8±5,7
СТГ, нг/мл	3,6±1,4	4	2,1±1,4	3,2±2,1
ТТГ, мЕД/л	2,4±1,1	2,5	2,0±1,4	3,1±1,1
Пролактин, мЕД/л	159±72,6	260,4	230±120	170±38
ЛГ, ЕД/л	5,4±2,9	7,6	4,9±2,4	9,4±2,7
ФСГ, ЕД/л	6,1±3,8	5,7	7,6±2,5	4,5±1,2

Рентгенологическое исследование черепа выявило изменения со стороны турецкого седла (незначительное увеличение последнего, а также наличие остеопороза спинки) только у 3 больных. Кроме того, у 2 больных выявлена двухконтурность дна турецкого седла.

Из 10 больных, которым была произведена КТ гипофиза с контрастным усилением, микроаденома была визуализирована у 7 больных. Это демонстрирует высокий процент разрешающей способности метода, так как у 6 больных на операции были обнаружены микроаденомы, по локализации совпадающие с томографическими находками. По плотности аденомы гипофиза распределились следующим образом: гиподенсивные у 3 больных, гиперденсивные у 2 и изоденсивные также у 2 больных. У 2 больных были обнаружены макроаденомы: у одного с инфраселярным ростом, распространяющимся в основную пазуху, и у другого с латероселярным ростом вправо, прорастая в кавернозный синус. У 1 больного данных, свидетельствующих об аденоме гипофиза, не было.

При КТ забрюшинного пространства во всех случаях обнаруживали гиперплазированные надпочечники без признаков опухоли.

При ЯМРТ гипофиза микроаденомы были обнаружены у всех 6 обследованных больных. Причем данные ЯМРТ и КТ не совпали у одного больного, однако интраоперационно подтверждена правильность заключения ЯМРТ, которая показала аденому справа, тогда как по данным КТ микроаденома располагалась центрально. Подобные результаты заставляют нас предположить, что проведение ЯМРТ у больных с болезнью Иценко—Кушинга является обязательным.

ЯМРТ надпочечников по результатам ничуть не уступала КТ. В табл. 2 приведены результаты топографической диагностики образований турецкого седла.

У всех 10 больных было проведено оперативное лечение: у 2 с макроаденомами — транссфеноидальная аденомэктомия и у 8 с микроаденомами — транссфеноидальная селективная аденомэктомия.

У 2 больных с макроаденомами поиски и удаление опухоли особых затруднений не вызвали. В обоих случаях опухоли были мягкой консистенции, легко удаляемые отсосом и ложечкой.

Таким образом, интраоперационно мы не нашли подтверждения полученным при КТ признакам прорастания опухоли инфраселярно и в кавернозный синус.

Иначе обстояло дело с хирургическим удалением микроаденом. Основные трудности встретились нам именно при поиске опухоли. Хотя большинство микроаденом располагалось поверхностно в аденогипофизе, тем не менее некоторые находились глубоко в гипофизе и при поиске их приходилось рассекать ткань последнего на несколько частей. При визуальном контроле фактическую помощь оказывало то, что ткань опухоли в каждом случае была более белой, чем окружающая нормальная ткань железы и, кроме того, по консистенции более мягкой. Диаметр удаляемых микроаденом составлял от 3 до 8 мм, как по данным КТ и ЯМРТ, так и по оперативным находкам. Ни одному больному не было выполнено тотальной или гемигипофизэктомии.

У 4 больных интраоперационно микроаденомы идентифицированы в правой части аденогипофиза, что соответствовало данным дооперационной диагностики. У 2 больных микроаденомы обнаружены в левой части железы и у 1 больного в центральной части, что также соответствовало предполагаемому топическому диагнозу.

Кроме того, у 1 больной микроаденома, располагавшаяся на границе адено- и нейрогипофиза и визуально практически не отличимая от последнего, была обнаружена только после четырехкратной микродиссекции аденогипофиза.

Все удаленные микроаденомы были верифицированы при гистологическом обследовании как кортикотропиномы. Таким образом, опухоли были найдены во время операции у всех 10 больных.

Летальных исходов во время операции или в ближайшем послеоперационном периоде не было.

Из осложнений нам встретились следующие: у одной больной развилась послеоперационная ликворея, которая была купирована консервативными мероприятиями, у другого — несахарный диабет, продолжавшийся 9 мес после операции.

Неврологических нарушений, связанных с операцией, не было ни у одного больного.

Уровень гормонов определяли через 6—10 дней после операции. Выявлено, что в 1-й группе больных ремиссия достигнута у 5, а во 2-й — у 2. Всего полная ремиссия, по данным клинического развития и содержанию гормонов,

достигнута у 7 (70 %) больных, из оставшихся 3 больных у 2 отмечалось улучшение общего состояния, но уровень гормонов оставался повышенным и у 1 больного в последующем была обнаружена кортиколиберинпродуцирующая опухоль легкого. В табл. 3 приведены результаты гормональных исследований у больных обеих групп после операции.

Выводы

1. При болезни Иценко—Кушинга в диагностический комплекс в обязательном порядке должны быть включены КТ и ЯМРТ гипофиза.

2. Методом выбора лечения при болезни Иценко—Кушинга, вызванной аденомой гипофиза, должна стать операция, а именно транссфеноидальная аденомэктомия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградова И. Н., Тяпина Р. С.* // Вопр. нейрохир.— 1987 — № 3.— С. 52—60.
2. *Коновалов А. Н., Федоров С. Н., Соколов А. Ф.* и др. // Там же.— 1984.— № 3.— С. 3—9.
3. *Марова Е. И., Бухман А. И., Кирпатовская Л. Е.* и др. // Пробл. эндокринол.— 1986.— № 6.— С. 66—71.
4. *Трунин Ю. К., Фаллер Т. О., Снигирева Р. Я.* и др. // Вопр. нейрохир.— 1989.— № 5.— С. 18—21.
5. *Федоров С. Н.* // Там же.— С. 3—7.
6. *Boggan J. E., Tyrrel J. B., Wilson C. B.* // J. Neurosurg.— 1983.— Vol. 59.— P. 195—200.
7. *Chandler W. F., Schteingart D. E.* // Clin. Neurosurg.— 1986.— Vol. 33.— P. 553—562.
8. *Hardy J.* // Canad. J. Neurol.— 1982.— Sci. 9.— P. 375—380.
9. *Leavens Milam E.* // Cancer Bull.— 1987.— Vol. 39, N 6.— P. 311—317.
10. *Oldfield E. H., Chroasos G. P., Schulte H. M.* et al. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 312.— P. 100—103.

Поступила 21.02.92

S. Yu. Serpukhovitin, Yu. K. Trunin, S. D. Arapova — DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF MICROCORTICOTROPINOMAS

Summary. Microsurgical selective removal of hypophyseal adenomas is more and more frequently used in the treatment of Icenko-Cushing"s disease of late. This permits complete cure of approximately 90 % of the patients. Ten patients with this disease, induced by corticotropinoma, were observed. The hormonal methods, as well as computer-aided tomography and NMR tomography, were used to diagnose the condition. A high resolving power of these methods for the diagnosis of this disease is noteworthy. The authors describe the method for microadenoma detection during the operation and present the data of hormonal studies after selective adenomectomy. They emphasize that in cases when clinical data are supported by the hormonal and x-ray findings that confirm the presence of a microcorticotropinoma in Icenko-Cushing's disease transsphenoidal adenomectomy must be the method of choice for the treatment of such patients.

© А. А. ИВЛЕВ, Н. П. ГОНЧАРОВ, 1993

УДК 616.43/.45-07:616.152.26-073.916

А. А. Ивлев, Н. П. Гончаров

ИЗОТОПНЫЙ СОСТАВ УГЛЕРОДА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Биохимическая лаборатория гормонального анализа (зав.— проф. Н. П. Гончаров) Эндокринологического научного центра (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Весьма скудные экспериментальные данные об изотопном составе углерода органов и тканей человека [14, 16] свидетельствуют о наличии небольших различий между ними в содержании тяжелого изотопа ^{13}C*. Установлено также, что изотопный состав углерода животных организмов, включая человека, отражает изотопный состав углерода их диеты [11, 12, 15, 17]. Обнаружение изотопных различий углерода биохимических фракций, отдельных метаболитов и их фрагментов, выделенных из биомассы организмов разного уровня организации [1, 2, 12 и др.], привело к выводу, что живая клетка способна разделять изотопы. Была предпринята эмпирическая попытка использовать это обстоятельство для медицинской диагностики и найти различие в изотопном составе углерода здоровой ткани и ткани, пораженной злокачественной опухолью у человека [14]. Однако статистически значимых различий обнаружить не удалось.

Выявление основных особенностей механизма изотопного фракционирования углерода в живой клетке [4, 5] стимулировало новые попытки исследовать изотопные характеристики человека и их связь с состоянием организма [6, 7]. Было найдено, что изотопный состав углерода волос человека не остается постоянным, а испытывает апериодические колебания с амплитудой 4—6 ‰ через неравные промежутки времени — от 10 дней до 3 нед. Установлено, что амплитуда колебаний зависит от состояния организма испытуемого. В одном из случаев [7] было обнаружено резкое обогащение углерода волос изотопом ^{13}C, коррелировавшее с ухудшением его состояния с последующим восстановлением изотопного состава углерода до нормального уровня. Эти изменения нашли адекватное объяснение в соответствии с предложенным ранее механизмом клеточного фракционирования изотопов углерода [4, 5].

В настоящей работе мы попытались в рамках упомянутого механизма найти связь между изотопными характеристиками человека и изменением

* Принято содержание изотопа ^{13}C в углеродсодержащих образцах измерять в единицах $\delta^{13}C$, представляющих нормированную разность отношений изотопных концентраций ^{13}C и ^{12}C в образце и стандарте относительно стандарта, т. е.

$$\delta^{13}C\ ‰ = \frac{[^{13}C/^{12}C]_{обр} - [^{13}C/^{12}C]_{ст}}{[^{13}C/^{12}C]_{ст}} \cdot 10^3,$$

В качестве общепринятого международного стандарта используется углерод карбоната кальция окаменелости Belemnitella Americana формации Пи — Ди (Юж. Каролина, США), в котором отношение концентраций ^{13}C и ^{12}C составляет $1123 \cdot 10^{-5}$ [10].

его функционального состояния, обусловленного эндокринными заболеваниями.

Кратко суть механизма фракционирования изотопов углерода в клетке сводится к двум утверждениям. Первое заключается в том, что изотопные различия углерода в клетке — различия в содержании ^{13}C во фракциях и метаболитах, в том числе и неравномерное распределение изотопов углерода внутри биомолекул — связаны в основном с изотопными эффектами в одной из ключевых реакций, находящейся на пересечении центральных метаболических путей, в реакции декарбоксилирования пирувата. Возникает эффект в результате различий в скоростях реакций деструкции изотопных молекул пирувата, содержащих разные изотопы на концах рвущихся углеродных связей $^{12}C—^{12}C$ и $^{12}C—^{13}C$. В образующемся ацетил-КоА (C_2-фрагментах) и непрореагировавшем пирувате (C_3-фрагментах) по местам разрываемой связи возникает изотопная неоднородность, которая, в силу того что эти фрагменты используются как структурные единицы в синтезе практически всех метаболитов клетки, воплощается в изотопную неоднородность скелетов клеточных структур.

Второе утверждение состоит в том, что реакция декарбоксилирования пирувата протекает in vivo в условиях исчерпывания фонда субстрата. Это с учетом описанного изотопного эффекта приводит к прогрессивному изотопному утяжелению указанных фрагментов и отщепляемой CO_2 по мере истощения фонда. Следовательно, изотопный состав метаболитов, синтезируемых при разных степенях превращения фонда пирувата, будет разным. Теоретические и экспериментальные доказательства этих утверждений подробно рассмотрены в работах [4, 5]. Здесь же отметим, что с учетом данных, полученных при изучении изотопного состава углерода волос, можно было предположить, что клетка в первую очередь удовлетворяет свои энергетические потребности, а затем биосинтетические, т. е. вначале часть пируватного фонда тратится на образование C_2-фрагментов, сжигаемых в цикле Кребса, и лишь затем продукты реакции декарбоксилирования используются на биосинтез клеточных структур. Это означает, что при стрессовых ситуациях (например, при заболевании, когда основная часть пируватного фонда расходуется на компенсацию энергетических затрат) изотопный состав структур, используемых на синтез, а следовательно, и сами синтезируемые метаболиты будут обогащаться тяжелым изотопом по сравнению с таковыми в нормальном состоянии клетки (степень исчерпывания пируватного фонда, при котором будут происходить синтезы в стрессовых ситуациях, возрастает). Естественно было предположить, что изотопные характеристики углерода тканей и тканевых жидкостей у больных с эндокринными заболеваниями, при которых наблюдаются существенные метаболические сдвиги, в том числе связанные с изменением энергетики клеток и углеродных потоков в них, будут разными. Однако априори нельзя было сказать, будут ли эти изменения достаточно различимы и где их можно наблюдать. Это мы и хотели проверить в настоящей работе, исследуя сыворотку крови у больных с различными эндокринными заболеваниями — сахарным диабетом, ожирением, гипо- и гипертиреозом, с болезнью Иценко—Кушинга.

Таблица I

Значения величин $\delta^{13}C$ плазмы крови больных с различными эндокринными заболеваниями

№ п/п	Интервал	$\delta^{13}C$ плазмы, ‰	№ п/п	Интервал	$\delta^{13}C$ плазмы, ‰
	Ожирение			*Сахарный диабет*	
1	II	—20,53	1	IV	—21,56
2	II	—20,76	2	VII	—23,05
3	II	—20,81	3	VII	—23,15
4	III	—21,01	4	VII	—23,30
5	IV	—21,99	5	VIII	—23,67
			6	VIII	—23,84
			7	IX	—24,27
	Гипотиреоз			*Гипертиреоз*	
1	III	—21,06	1	I	—19,75
2	IV	—21,54	2	II	—20,91
3	IV	—21,54	3	III	—21,37
4	IV	—21,67	4	III	—21,41
5	V	—22,12	5	IV	—21,94
6	VI	—22,60	6	IV	—21,94
7	VI	—22,60	7	V	—22,04
8	VI	—22,87	8	V	—22,30
9	VII	—23,32	9	VI	—22,84
10	VIII	—23,57	10	VI	—22,78
11	VIII	—23,59	11	VII	—23,19
12	IX	—24,11	12	VII	—23,32
13	X	—24,41	13	VII	—23,36
			14	VII	—23,38
			15	X	—24,18
	Болезнь Иценко — Кушинга				
1	IV	—21,88	7	VIII	—23,60
2	V	—22,12	8	VIII	—23,65
3	V	—22,29	9	VIII	—23,97
4	V	—22,34	10	IX	—24,70
5	VI	—22,90			
6	VI	—22,80			

Материалы и методы

Поскольку сыворотка, собираемая у больных, даже визуально представляет собой неоднородную по консистенции жидкость, которая при стоянии расслаивается, предварительно определяли ее изотопную однородность. Для этого шприцем отбирали на разной высоте от дна пробирки после отслаивания одинаковые количества плазмы (по 0,2 мл). Измеряли изотопный состав углерода отобранных проб. В пределах ошибки однократного масс-спектрометрического анализа ($\delta^{13}C = \pm 0{,}5$ ‰) изотопный состав проб оказался одинаковым, т. е. мы сделали вывод, что углерод сыворотки по всему объему изотопно-однороден.

У разных больных консистенция сыворотки существенно различалась от геля до раствора. Жидкая сыворотка затрудняла подготовку образцов, поскольку требовала частой смены осушителя. Одним из условий подготовки образца является его полная осушка. Поэтому в этих случаях сыворотку упаривали в вакуумном сушильном шкафу при 60 °С и давлений 10^{-7} мм рт. ст. до состояния геля. Предварительно проверяли отсутствие изотопных сдвигов при этой процедуре по сравнению с контрольной пробой (до упаривания). Результаты анализов показали тождество изотопного состава в пределах ошибки анализа.

Подготовку образцов плазмы к масс-спектрометрическому изотопному анализу углерода осуществляли путем перевода ее углерода в углекислый газ — рабочее вещество для анализа — на установке твердофазного окисления по известной методике [3]. Измерения проводили на отечественном серийном масс-спектрометре МИ-1201 с точностью однократного анализа при 95 % доверительной вероятности ±0,6 ‰, включая погрешность процедуры подготовки об-

Таблица 2

Распределение величин $\delta^{13}C$ плазмы крови больных с эндокринными заболеваниями в исследуемой группе

Интервал	Интервал ^{13}C, ‰	Число больных
I	Более —20,5	1
II	От —20,5 до —21,0	4
III	От —21,0 до —21,5	5
IV	От —21,5 до —28,0	7
V	От —22,0 до —28,5	4
VI	От —22,5 до —23,0	7
VII	От —23,0 до —23,5	7
VIII	От —23,5 до —24,0	6
IX	От —24,0 до —24,5	7
X	От —24,5 до —25,0	8

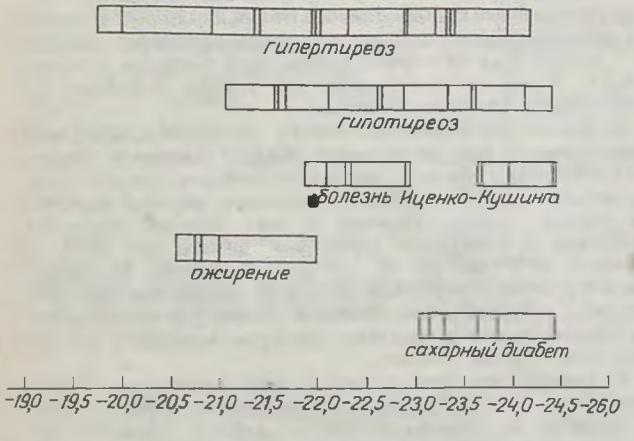
разцов. Каждый результат определялся как среднее 3 независимых параллельных определений.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены результаты изучения изотопного состава углерода плазмы, взятой у 48 больных, проходивших курс лечения в ЭНЦ РАМН. Обследовались больные, страдающие различными эндокринными заболеваниями — сахарным диабетом, ожирением, гипо- и гипертиреозом, болезнью Иценко—Кушинга. Степень тяжести заболевания, курс лечения в данной работе не учитывались.

Весь диапазон колебаний величин $\delta^{13}C$ больных с эндокринными заболеваниями составляет от —19,75 до —24,70 ‰. Этот диапазон был разбит на 10 равных интервалов по 0,5 ‰ (кроме 1 интервала, равного 1 ‰; в него попал 1 больной). Соотнесение больных с разным диагнозом к соответствующим интервалам в табл. 1 дается отдельной графой. Распределение величин $\delta^{13}C$ по выделенным интервалам независимо от характера заболевания представлено в табл. 2.

Из предварительного анализа распределения величин $\delta^{13}C$ углерода плазмы больных, который мы проводили не зная диагнозов (пробы были вначале зашифрованы), можно было сделать единственный вывод о том, что распределение имеет неслучайный характер. Более детальные выводы с привлечением представленного выше механизма изотопного распределения о связи величин $\delta^{13}C$



Распределение величин $\delta^{13}C$ сыворотки крови у больных с различными эндокринными заболеваниями.

Каждая отдельная вертикальная черточка соответствует значению $\delta^{13}C$ у конкретного больного.

сыворотки с характером заболеваний были сделаны с учетом диагнозов болезней.

Сахарный диабет. Как видно из табл. 1, величины $\delta^{13}C$ у больных сахарным диабетом (7 человек) группируются в довольно узкой области, отвечающей в подавляющем числе случаев интервалам VII—IX (см. рисунок). Изотопный состав углерода плазмы характеризуется у них наибольшей обогащенностью легким изотопом. С точки зрения изложенного выше механизма изотопного фракционирования углерода в клетке важно отметить, что у больных сахарным диабетом наблюдается недостаток витамина B_1 [9], являющегося источником кофактора для пируватдегидрогеназного комплекса, влияющего на изотопный эффект. Недостаток витамина меняет, по-видимому, функцию этого комплекса в направлении подавления реакции декарбоксилирования пирувата. С этим, в частности, связывают повышение содержания пирувата и лактата в крови [9]. Поскольку при этом степень истощения пируватного фонда, при котором начинается синтез метаболитов, уменьшается, то продукты декарбоксилирования ацетил-КоА, CO_2 и сам остаточный пируват должны быть обогащены легким изотопом ^{12}C по сравнению с нормой, т. е. метаболиты, а следовательно, и углерод биомассы в целом должны обогащаться легким изотопом. Наблюдаемый изотопный сдвиг вполне соответствует этому. В этой связи интересно отметить, что в опытах с крысами, проведенных B. Jacobson и соавт. [13], в которых животным вводили аллоксан, вызывающий диабетические сдвиги в метаболизме, выдыхаемая углекислота также оказалась обогащенной ^{12}C по сравнению с CO_2, выдыхаемой контрольными животными. Поскольку CO_2 дыхания отражает вклад углекислоты, образующейся при декарбоксилировании пирувата и при окислении C_2-фрагментов в цикле Кребса, то наблюдаемое обогащение ее легким изотопом также можно отнести на счет подавления активности пируватдегидрогеназного комплекса и снижения вследствие этого степени исчерпывания пируватного фонда.

Ожирение. У больных ожирением (5 человек) наблюдается совершенно иная картина. Хотя диапазон колебаний величин у них также узок и соответствует интервалам II—IV, изотопный состав углерода плазмы характеризуется наибольшей обогащенностью тяжелым изотопом ^{13}C и находится на другом конце диапазона (см. рисунок). С точки зрения упомянутого механизма это тоже вполне объяснимо. При ожирении интенсивно и в значительных количествах образуются липиды. Их синтез требует большого количества C_2-фрагментов, являющихся главным источником углерода при синтезах, а значит, и глубокого расщепления пируватного фонда. При этом синтез аминокислот, составляющих основной субстрат сыворотки, который, как полагают [8], протекает в клеточном цикле вслед за синтезом липидов, смещается в сторону более высоких степеней превращения по сравнению с метаболизмом нормальных клеток. Это должно приводить к обогащению углерода сыворотки изотопом ^{13}C, что и объясняет наблюдаемый сдвиг.

Болезнь Иценко—Кушинга. Больных с гиперкортицизмом (10 человек) по величинам $\delta^{13}C$

сыворотки можно разделить на две группы, характеризующиеся высокими ($\delta^{13}C = -22{,}4 \pm \pm 0{,}5\ ^0/_{00}$) и низкими ($\delta^{13}C = -24{,}2 \pm 0{,}4\ ^0/_{00}$) значениями изучаемого параметра. Диапазон значений первой группы соответствует промежуточным относительно диапазонов значениям, характеризующим больных с ожирением и сахарным диабетом. Диапазон значений $\delta^{13}C$ второй группы совмещается с диапазоном, характеризующим больных диабетом.

Считается, что метаболические изменения при болезни Иценко—Кушинга вызываются повышением концентраций кортикостероидов. На сегодняшний день биохимия гиперкортицизма изучена еще недостаточно, чтобы объяснить и описать детальные метаболические сдвиги. В опытах по изучению влияния избыточного кортизола в крови [9] наблюдаются диабетический вид кривой при сахарной нагрузке и глюкозурия, происходило увеличение глюконеогенеза и глюкогенеза. Если предположить, что в этом случае пируватдегидрогеназный комплекс меняет свою активность в том же направлении, что и при сахарном диабете, то можно объяснить наблюдаемое изотопное облегчение у больных второй группы.

С другой стороны, избыточный кортизол может приводить к метаболическим сдвигам противоположного направления, если действует на клетки печени и лимфоидные клетки [8]. В клетках печени возрастает синтез белков. Однако потребление аминокислот при этом недостаточно, чтобы компенсировать выход в плазму аминокислот из лимфоидных, мышечных и других тканей. Поскольку аминокислоты обычно, как следует из механизма изотопного фракционирования [4, 5] и экспериментальных данных [1, 2], обогащены ^{13}C по сравнению с другими метаболитами, это, возможно, и является причиной изотопного утяжеления плазмы у больных первой группы, т. е. обогащение или обеднение плазмы изотопом ^{13}C, возможно, зависит от того, какие метаболические сдвиги происходят в том или ином органе. Разумеется, этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях.

Гипотиреоз и гипертиреоз. Значения $\delta^{13}C$ у больных с этими диагнозами обнаруживают широкий разброс и примерно в одном и том же диапазоне. При гипертиреозе выпадает значение $\delta^{13}C$ лишь у одного больного (№ 1), отвечающее самому сильному обогащению изотопом ^{13}C из всех полученных значений. С чем связаны такие вариации, сказать пока трудно. Известно, что при гипофункции щитовидной железы основной обмен замедляется, при гиперфункции ускоряется. Однако, какое влияние тиреоидные гормоны оказывают на функционирование пируватдегидрогеназного комплекса, как меняется соотношение углеродных потоков, используемых на синтез и энергетику, неясно. Скорее всего это влияние опосредовано через действие многих факторов, что, вероятно, и является причиной широкого разброса величин $\delta^{13}C$. Известно также, что тиреоидные гормоны существенно меняют энергетику клетки, вызывая разобщение окислительного фосфорилирования (АТФ не вырабатывается) и калоригенный эффект [8]. Можно предположить, что широкий диапазон вариаций величин $\delta^{13}C$ сыворотки у больных гипо- и гипертиреозом связан с динамикой изменения этой величины в биоритмах, возможно, циркадных. В пользу этого говорят, в частности, характерные изменения изотопного состава углерода плазмы, которая бралась у больных с болезнью Иценко—Кушинга в разное время суток (см. ниже), а также апериодические колебания изотопного состава углерода волос, изученные ранее [3], кстати, имевшие аналогичный размах вариаций ($5—6\ ^0/_{00}$). Однако для каких-либо определенных утверждений и в этом случае нужны дополнительные исследования с учетом сопутствующих болезней, времени лечения и т. д. Весьма полезным в таком изучении может оказаться анализ изотопного состава углерода мочевины и выдыхаемой углекислоты, поскольку известно, что тиреоидные гормоны весьма сильно влияют на ферменты орнитинового цикла, а углекислота, которая выделяется в виде мочевины, связана с углекислотой, выделяющейся при декарбоксилировании пирувата через углерод карбомоилфосфатной группы аргинина. Соответственно изотопный состав мочевины должен отражать изменения в функционировании пируватдегидрогеназного комплекса.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что изотопные характеристики, в частности, углерод сыворотки крови, не являются постоянными. У 2 больных с болезнью Иценко—Кушинга, у которых отбор плазмы проводился в разное время, отмечен небольшой, но вполне отчетливый сдвиг одного знака [обогащение углерода сыворотки легким изотопом при отборе крови в 23 ч (№ 5 и № 10) по сравнению с кровью, взятой в 8 ч (№ 4 и № 9)]. Возможно, эти изменения связаны с суточным ритмом. Некоторые полученные нами данные указывают на изменение изотопных характеристик в онтогенезе. Во всех случаях изотопный состав углерода сыворотки крови, взятой у больных детей (№ 1 — сахарный диабет, № 3 — гипотиреоз, № 1 и № 4 — гипертиреоз), оказался в области значений, наиболее обогащенных тяжелым изотопом, по сравнению с таковым у взрослых. Это в рамках модели говорит о том, что клеточный метаболизм у детей сдвинут в пользу больших энергетических затрат по сравнению с клетками взрослых больных с тем же диагнозом.

Весьма неожиданным и удивительным представляется относительно узкий диапазон вариаций величин $\delta^{13}C$ сыворотки крови, взятой у больных диабетом и ожирением. Это указывает на слабое влияние возможных вариаций изотопного состава углерода диеты. Можно было бы объяснить это строгой лимитацией и однообразием принимаемой пищи, но этому противоречит довольно широкий диапазон вариаций у больных гипо- и гипертиреозом и с болезнью Иценко—Кушинга. Узость же диапазона вариаций в двух указанных случаях можно трактовать как смещение от нормы соотношения энергетического и структурного метаболизма в клетках этих больных в довольно узкую и устойчивую область параметров, при которых функционирует организм, т. е. кривая изменения изотопных параметров, связанная с биоритмами у них, по-видимому, более пологая.

Таким образом, настоящую работу можно рассматривать как первый шаг, открывающий

возможность использования изотопных характеристик стабильного углерода (в естественных изотопных концентрациях) для изучения различных заболеваний и их связей с функциональными состояниями организмов. Последующие шаги, помимо получения статистически достоверного результата, будут более успешными, если изотопные характеристики человека, которые могут быть получены, в том числе неинвазивными методами ($\delta^{13}C$ волос, $\delta^{13}C$ углекислоты дыхания, $\delta^{13}C$ мочевины в моче и др.), изучать в комплексе, используя при этом связи между ними, предсказываемые теоретическими моделями механизмов изотопного фракционирования.

Выводы

1. Изотопный состав углерода сыворотки крови у больных с эндокринными заболеваниями обнаруживает относительно широкий диапазон изменчивости — 5 ‰. Распределение величин $\delta^{13}C$ в этом диапазоне не случайно и для таких заболеваний, как диабет, ожирение, значения $\delta^{13}C$ попадают во вполне определенные и довольно узкие интервалы.

2. Полученные данные показывают, что соотношение углеродных потоков при энергетическом и структурном метаболизме у взрослых и детей разное и изучение изменений изотопных характеристик у них следует проводить с учетом этого обстоятельства.

3. Широкий разброс значений $\delta^{13}C$ сыворотки крови у больных гипо- и гипертиреозом является косвенным свидетельством связи изотопных характеристик с суточными ритмами клеточного метаболизма. На это указывают изотопные различия, обнаруженные у больных с болезнью Иценко—Кушинга при отборе крови в разное время суток.

4. Экспериментальные данные хорошо объясняются в рамках предложенной ранее модели клеточного разделения изотопов углерода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Галимов Э. М.* Природа биологического фракционирования изотопов углерода.— М., 1981.
2. *Дегенс Е. Т.* Органическая геохимия.— Л., 1974.— С. 207—227.
3. *Ивлев А. А., Калошин А. Г., Радюкин Ю. Н.* и др. // Микробиология.— 1982.— Т. 51.— С. 194—197.
4. *Ивлев А. А.* // Биофизика.— 1985.— Т. 30.— С. 506—516.
5. *Ивлев А. А.* // Там же.— 1991.— Т. 36, № 6.— С. 1069—1078.
6. *Ивлев А. А.* // Там же.— 1992.— Т. 37, № 6.— С. 1089—1092.
7. *Ивлев А. А., Пантелеев Н. Ю., Глухов А. Н.* // Там же.— № 6.— С. 1093—1098.
8. Основы биохимии / Уайт Л., Хендлер Ф., Смит Э. и др.— М., 1981.— Т. 3.
9. *Остапова В. В.* Метаболические нарушения при сахарном диабете.— М., 1990.
10. *Craig H.* // Geochim. cosm. Acta.— 1954.— Vol. 12.— P. 133—149.
11. *De Niro M. J., Epstein S.* // Geol. Soc. Amer. Abs. Prog.— 1976.— Vol. 8.— P. 834—835.
12. *De Niro M. J., Epstein S.* // Geochim. cosm. acta.— 1978.— Vol. 42 — P. 495—506.
13. *Jacobson B. S., Smith B. N., Jacobson A. V.* // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1972.— Vol. 47, N 2.— P. 398—402.
14. *Lyon T. D., Baxter M. S.* // Nature.— 1978.— Vol. 273.— P. 750—752.
15. *Minson D. J., Ludlow M. M., Troughton J. H.* // Ibid.— 1975.— Vol. 256.— P. 602.
16. *Tiesen L. L.* // Ibid.— 1978.— Vol. 276.— P. 97—98.
17. *Tiesen L. L., Boutlen T. W., Tesdahl K. G., Slade A.* // Oecologia.— 1983.— Vol. 57.— P. 32—37.

Поступила 05.12.91

A. A. Ivlev, N. P. Goncharov — ISOTOPIC COMPOSITION OF BLOOD PLASMA CARBON IN PATIENTS WITH ENDOCRINE DISEASES

Summary. Forty-eight patients suffering from diabetes mellitus, obesity, hyper- and hypothyrosis, Icenko-Cushing's disease were examined to elucidate the relationship between blood plasma carbon isotopic composition and the type of the endocrine disease. This value varied within the range of —19.7 to —24.7 ‰, the mean value being 5 ‰. Blood plasma carbon in the diabetics is enriched for ^{12}C light isotope ($\delta^{13}C$ from —23.0 to —24.5 ‰) as against a similar characteristic in obese patients ($\delta^{13}C$ from —20.5 to 21.99 ‰). Patients with hypo- and hyperthyrosis and the Icenko-Cushing's disease have a wider range of $\delta^{13}C$ values that seems to be explained by the Icenko-Cushing's disease heterogeneity and the presence of biorhythms. Clear-cut isotopic differences in the blood sera of adults and children were revealed whatever the disease type, these differences indicating the changes in cellular metabolism energy in the ontogenesis. These data can be satisfactorily explained within the frames of the model of cellular division of carbon isotopes, suggested previously.

◆ ОБУЧЕНИЕ САМОКОНТРОЛЮ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-053.5/.6

В. П. Максимова, Е. А. Андрианова, Н. Б. Лебедев, И. И. Дедов

ШКОЛА ОБУЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Эндокринологический научный центр (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Во всем мире проблеме поддержания стойкой компенсации сахарного диабета в амбулаторных условиях в настоящее время уделяется много внимания. Учитывая современные терапевтические возможности, можно с уверенностью сказать, что внедрение в клиническую диабетологию системы обучения больных является реальным путем повышения эффективности лечебно-профилактической помощи.

В связи с важностью этой проблемы актуальным яв-

ляется внедрение в практику надлежащим образом организованной системы обучения больных и членов их семей методам самоконтроля, что приводит к достижению стабильной компенсации заболевания, снижению частоты острых осложнений, уменьшению сроков госпитализации, лучшей социальной адаптации больных.

Учитывая актуальность и перспективность данного направления, в сентябре 1991 г. на базе детского диабетического отделения ЭНЦ РАМН была организована «Школа обучения самоконтролю детей, больных сахарным диабетом, и их родителей». Ее создание было обусловлено рядом причин: высокой заболеваемостью сахарным диабетом среди детей различных возрастов, в том числе среди детей раннего возраста (до 3 лет), необходимостью частой смены доз инсулина и схем инсулинотерапии в связи с увеличением потребности в нем растущего организма и/или присоединением интеркуррентного заболевания, большой физической активностью детей. Кроме того, практически во всех случаях проблемы, связанные с контролем сахарного диабета, возложены в семье на родителей, которые зачастую морально не подготовлены к этому. Их знания ограничиваются весьма примитивными понятиями о сахарном диабете, а квалифицированный эндокринологический контроль по месту жительства нередко отсутствует.

Проведение занятий как среди детей, так и среди родителей, чьи дети больны сахарным диабетом, накладывает определенный отпечаток на построение самой системы обучения. Оптимальное число обучающихся в группе 5—10. Условно они разделены на две подгруппы: подростки старше 12 лет и родители, независимо от возраста их ребенка. Включение в процесс обучения детей более младших возрастов требует особого подхода с учетом особенностей детской психологии данной возрастной группы.

Обучение в школе проводится ежедневно в течение 10 дней по 1,5 ч. Более продолжительные занятия приводят к снижению концентрации внимания и усвояемости материала. В начале обучения проводится письменный опрос по двум видам анкет — для детей и родителей. Обе анкеты содержат тесты, отражающие уровень знаний о сахарном диабете, осведомленность в вопросах самоконтроля, а также отношение детей и родителей к своему личному здоровью. После окончания курса проводится аналогичное анкетирование, отражающее эффективность проведенных занятий и степень усвоения материала.

Процесс обучения предусматривает ознакомление с основными понятиями о сахарном диабете: его генез, вопросы инсулинотерапии, питания, роль физических нагрузок, осложнения. Особое внимание уделяется практическим темам, связанным с коррекцией дозы инсулина в домашних условиях в зависимости от возраста, присоединения интеркуррентного заболевания, степени физической активности и индивидуального психоэмоционального статуса ребенка. Немаловажная роль отводится вопросам питания с использованием понятия «Хлебная единица», роли физических упражнений как фактора, благоприятно влияющего на течение заболевания.

С учетом ранимости детской психики и эмоционального состояния родителей менее подробно рассматриваются вопросы, связанные с осложнениями сахарного диабета, свойственными более взрослому контингенту больных. Внимание не концентрируется на таких серьезных и опасных последствиях диабета, как слепота, «диабетическая стопа», тяжелая нефропатия с исходом в хроническую почечную недостаточность, артериальная гипертензия. Основной акцент в процессе обучения делается на диабетической ретинопатии и катаракте, дистальной полиневропатии, диабетической нефропатии.

Особую психологическую трудность в процессе всего курса занятий представляет работа с родителями впервые заболевших детей в возрасте до 5 лет. Работа с ними требует терпения и настойчивости, особенно в первое время, когда многие из них ориентированы на поиск различных средств излечения сахарного диабета. Зачастую с этой целью они прибегают к помощи нетрадиционных методов лечения, что приводит не только к резкому ухудшению состояния детей после выписки из стационара, но и к скорым повторным их госпитализациям в прекоматозном или коматозном состоянии. Поэтому в процессе обучения затрагиваются такие вопросы, как особенности течения и клинических проявлений сахарного диабета у детей младшего возраста, манипулирование малыми дозами инсулина для достижения и поддержания компенсации заболевания, подбор адекватного режима питания с учетом возрастных особенностей ребенка и его пищевых привычек до заболевания. После окончания занятий родители должны научиться воспринимать диабет у своего ребенка как хроническое заболевание, ответственность за течение которого они будут нести долгие годы.

В пубертатном периоде также возникают определенные сложности в компенсации сахарного диабета, обусловленные не только гормональной перестройкой организма, но и частыми психоэмоциональными стрессами, свойственными этому возрасту. С учетом этого планируется и тематика обучения. Она включает такие моменты, как необходимость увеличения суточной дозы инсулина, зачастую выше традиционной, вопросы диетотерапии из-за частых сознательных нарушений пищевого режима.

Все рекомендации, даваемые детям и родителям, конечно, выполнимы лишь при наличии средств самоконтроля гликемии, глюкозурии и ацетонурии. Поскольку проблема практически полного отсутствия этих средств является одной из самых актуальных, все обучающиеся в школе ориентируются на контроль заболевания прежде всего по уровню глюкозурии с помощью такого распространенного прибора, как поляриметр.

Конечной целью обучения в школе должно стать не только овладение больными детьми и членами их семей знаниями о сахарном диабете, но и изменение их поведения и стиля жизни. Только выполнение этих условий приведет к тому, что дети, находясь дома, будут хорошо себя чувствовать, вместе с родителями смогут не ощущать себя в полной зависимости от врача, будут в состоянии самостоятельно справляться с теми проблемами, решить которые раньше мог только врач, и, в конечном итоге, окажутся гораздо лучше социально адаптированы.

В настоящее время в отсутствие радикальных способов профилактики и лечения сахарного диабета I типа самоконтроль должен стать важным компонентом любой национальной программы здравоохранения в области диабетологии. Это было подчеркнуто и в материалах Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом. Одним из путей выполнения этой программы является создание систем подготовки специалистов и обучения больных и членов их семей методам самоконтроля. Преподавание в школах должно проводиться на высококвалифицированном уровне врачами, в знаниях и профессионализме которых будут убеждены и подростки, и родители больных детей.

Система обучения самоконтролю больных диабетом, безусловно, подлежит дальнейшему совершенствованию и более широкому внедрению в практическое здравоохранение по всей стране. В России на сегодняшний день 12 200 детей, больных сахарным диабетом, и ежегодно около 2100 впервые заболевших до 15-летнего возраста. Для полноценного охвата обучением больных детей и членов их семей для Российской Федерации на ближайшую перспективу необходимы, по крайней мере, 25 подобных центров.

Поступила 22.06.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092.9-07:616.432+616.681]-008.6

В. Н. Бабичев, Т. А. Перышкова, Е. И. Адамская

СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У САМЦОВ КРЫС ПРИ ДИАБЕТЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Лаборатория физиологии эндокринной системы (зав.— проф. В. Н. Бабичев) Института экспериментальной эндокринологии (дир.— член-корр. РАМН И. Г. Акмаев) Эндокринологического научного центра (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов), Москва

Известно, что при диабете нарушается нейроэндокринная регуляция репродуктивной функции у самцов крыс, однако единого мнения относительно уровня, на котором происходят эти изменения, до сих пор нет. Данные литературы, касающиеся секреции гонадотропинов, весьма противоречивы: показан сниженный [20] или неменяющийся [8] уровень циркулирующих гонадотропинов в крови. Большинство исследователей единодушны в том, что у больных диабетом наблюдается сниженный уровень андрогенов [9, 20], что свидетельствует о нарушении механизма отрицательной обратной связи. Локусом для сниженной чувствительности к андрогенам у таких животных может быть как гипоталамус, так и гипофиз.

В своей предыдущей работе мы изучали нарушение отрицательной обратной связи на уровне медиобазального гипоталамуса (МБГ) и не обнаружили изменений в концентрации ядерных рецепторов андрогенов в этой области. Поскольку действие половых стероидов на секрецию гонадотропинов опосредуется через специфические рецепторы, то на уровне гипоталамуса этот механизм, по-видимому, остается неповрежденным.

В связи с этим в настоящей работе было изучено состояние гипофизарно-гонадальной системы у самцов крыс с экспериментальным диабетом. Для этого проводили анализ чувствительности гипофиза к люлиберину (ЛГ-РГ) и определяли концентрацию ядерных рецепторов половых гормонов в аденогипофизе, участвующих в регуляции секреции гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи, у самцов крыс с экспериментальным диабетом, вызванным введением стрептозотоцина (СТЗ).

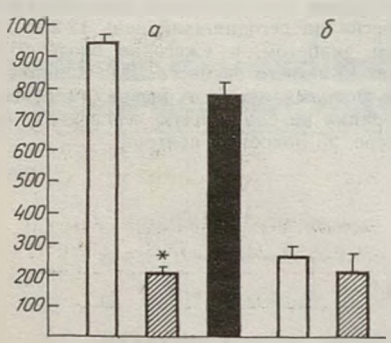


Рис. 1. Концентрация рецепторов Т (*а*) и $Э_2$ (*б*) в гипофизе контрольных самцов крыс (светлые столбики), самцов, получавших СТЗ (заштрихованные столбики) или СТЗ+инсулин (темные столбики).

По вертикали — связанный ^{3}H-гормон в ядерной фракции (в фмоль на 1 мг ДНК). Звездочка — $p<0,001$ при сравнении с контрольной группой

Материалы и методы

Использовали беспородных половозрелых самцов крыс массой тела 160—190 г, которых содержали в условиях контролируемого температурного режима (22—25 °С) и освещенности (свет с 7 до 19 ч). Интактные животные, получавшие СТЗ, и самцы с экспериментальным диабетом, которым была проведена заместительная терапия инсулином, содержались на стандартной диете, без ограничения потребления пищи и воды.

Диабет вызывали однократным введением внутрибрюшинно СТЗ в дозе 60 мг на 1 кг массы тела в 0,2 мл цитратного буфера pH 4,5. В опыт брали животных, у которых концентрация глюкозы в цельной крови составляла не менее 12 ммоль/л (при уровне у контрольных самцов 3 ммоль/л). Животных забивали и брали материал для исследования на 14-й день эксперимента. У части животных, получавших СТЗ, проводили заместительную терапию инсулином. Пролонгированный препарат инсулина (цинк-инсулин, суспензия) вводили внутримышечно 1 раз в сутки начиная с 14-го дня после введения СТЗ в течение 14 дней. Дозу инсулина подбирали индивидуально до нормализации содержания глюкозы в крови и моче. Концентрацию глюкозы определяли ежедневно глюкозооксидазным методом на глюкозиметре «Эксан» и выражали в миллимолях на 1 л. В среднем доза инсулина для 1 животного составляла 16 ЕД на 1 инъекцию.

Животных декапитировали в 9 ч. В одной серии опытов извлеченные гипофизы делили на 2 половинки и по 2 половинки разных гипофизов после взвешивания помещали в инкубационные флаконы с 1 мл среды 199, насыщенной в атмосфере 95 % O_2+5 % CO_2 [16]. Инкубацию проводили при 37 °С при постоянном встряхивании. После 30 мин среду меняли на свежую и добавляли ЛГ-РГ в дозе 50 нг/мл. Аликвоты по 25 мкл брали каждый час, замораживали до определения ЛГ и ФСГ.

В другой серии опытов аденогипофизы от 45 животных обрабатывали, как описано ранее [1], для получения ядерной фракции. В качестве меченых гормонов использовали 1,2,6,7-^{3}H-тестостерон (^{3}H-Т) и 2,4,6,7-^{3}H-эстрадиол (^{3}H-$Э_2$) с высокой удельной активностью (85—104 Ки/мМ). Условия инкубирования меченых стероидов и методика расчета числа специфических связывающих мест были такими же, как в ранее опубликованной работе [3]. Количество связывающих мест в ядрах рассчитывали в фемтомолях на 1 мг ДНК.

В сыворотке крови измеряли содержание ЛГ и ФСГ радиоиммунологическим методом с использованием наборов NIDDK (США). Концентрацию гормонов выражали в нанограммах NIDDK-rLH-RP-3 и NIDDK-rFSH-RP-2 соответственно на 1 мл сыворотки крови. У всех групп животных в крови определяли содержание тестостерона (Т) и эстрадиола (Э) наборами для радиоиммунологического анализа стерон-Т-I^{125} (Минск) и ESTR-Direct («Cea-Sorin», Франция). Концентрацию гормонов выражали в нанограммах и пикограммах на 1 мл сыворотки крови соответственно.

Результаты и их обсуждение

Введение СТЗ вызывало достоверное снижение концентрации ядерных рецепторов Т в гипофизе самцов крыс (рис. 1). При этом не было различий в числе ядерных $Э_2$-связывающих мест в аденогипофизе контрольных и получавших СТЗ животных. У СТЗ-индуцированных самцов крыс, получавших инсулин, концентрация ядерных рецепторов андрогенов в гипофизе приближалась к таковой у контрольных животных.

Уровень ЛГ и ФСГ в крови крыс, больных диабетом, не отличался от такового у интактных животных (см. таблицу). В экспериментальной группе концентрация Т была снижена, а $Э_2$ — повышена. При компенсаторной терапии инсулином уровень половых гормонов в крови приближался к норме.

В опытах in vitro по определению чувствительности гонадотрофов аденогипофиза к ЛГ-РГ было показано, что развитие диабета у крыс не влияет на уровень базальной секреции ЛГ в течение всего периода инкубации (рис. 2). Однако ответная реакция на ЛГ-РГ в группе экспериментальных животных наступала в более ранние сроки: увеличение концентрации ЛГ после добавления ЛГ-РГ наблюдали через 1 ч инкубации, хотя по абсолютным значениям это увеличение незначительно отличалось от такового в контрольной группе. Максимальный ответ на ЛГ-РГ был зарегистрирован у контрольных крыс через 3 ч инкубации, тогда как скорость секреции ЛГ у экспериментальных животных не отличалась от базальной.

Таким образом, уровень Т в сыворотке крови снижен у самцов, получавших СТЗ, что согласуется с результатами других авторов [9, 20]. В отношении базального уровня гонадотропинов в крови данные литературы весьма противоречивы. В большинстве работ показано, что уровень ЛГ и ФСГ в крови снижался [9, 20, 21], не изменялся [8, 12], как и в нашем исследовании, или даже повышался [5]. Такое противоречие могло быть обусловлено различиями в линиях крыс и в продолжительности влияния диабета на гипоталамо-гипофизарную систему.

Следовательно, независимо от изменений секреции гонадотропинов уровень циркулирующего Т был снижен у животных с экспериментально вызванным диабетом так же, как у крыс со спонтанным диабетом [17], что предполагает нарушение в отрицательном действии Т на гипоталамо-гипофизарном уровне. В работе [8] показано, что у самцов крыс, получавших СТЗ, изменяется

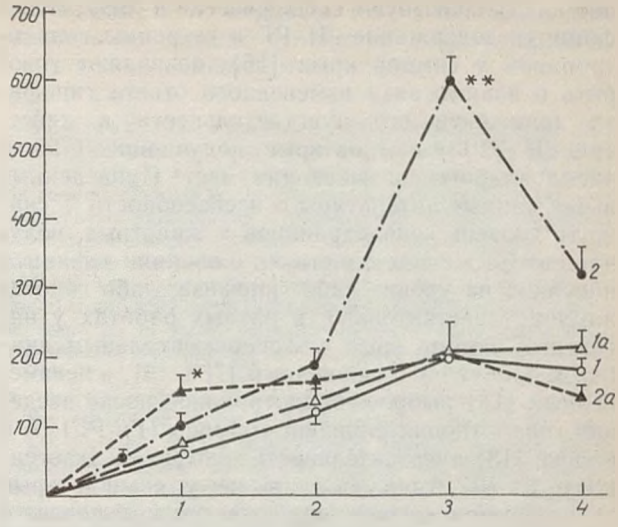


Рис. 2. Концентрация ЛГ в среде при инкубации аденогипофизов интактных и получавших СТЗ (*а*) самцов крыс (базальная — *1, 1а* и при нагрузке ЛГ-РГ — *2, 2а*).

По оси ординат — содержание ЛГ в среде (в нг на 1 мг гипофиза); по оси абсцисс — время инкубации (в ч). Одна звездочка — $p<0,05$ при сравнении групп 1а и 2а; две звездочки — $p<0,001$ при сравнении групп 1 и 2.

механизм обратной связи, что выражается в ограниченной способности этих животных отвечать на гонадэктомию. После кастрации у таких самцов не наблюдалось увеличения уровня ЛГ в крови. По данным F. Jackson и J. Hutson [14], Т эффективно снижал уровень ЛГ и ФСГ у контрольных животных, а самцы, получавшие СТЗ, не отвечали на введение Т снижением секреции гонадотропинов или поддержанием нормальной массы добавочных половых желез. Неспособность Т ингибировать освобождение гонадотропинов или стимулировать рост половых акцессорных органов у крыс, получавших СТЗ, может указывать на то, что первичная причина дисфункции репродуктивной системы у самцов крыс с экспериментальным диабетом связана с изменением действия или доступностью андрогенов на уровне тканей-мишеней.

Результаты наших экспериментов показали, что уровень ЛГ и ФСГ в крови оставался неизмененным на фоне сниженной концентрации рецепторов андрогенов в гипофизе, что свидетельствует о нарушении механизма отрицательной обратной связи между гонадами и гипофизом. J. Calvo и соавт. [8] также отмечали снижение, но только уровня цитоплазматических рецепторов Т в гипофизе самцов крыс, получавших СТЗ.

Имеющиеся в литературе данные о том, что

Содержание ЛГ, ФСГ, Т и $Э_2$ в сыворотке крови у контрольных (К) животных, самцов, получавших СТЗ, и СТЗ-индуцированных животных, получавших инсулин (СТЗ+ИНС) ($M \pm m$)

Группа крыс	ЛГ, нг/мл	ФСГ, нг/мл	Т, нг/мл	$Э_2$, пг/мл
К	0,66±0,09 (7)	9,53±1,30 (6)	2,80±0,31 (10)	6,66±1,00 (9)
СТЗ	1,00±0,14 (9)	9,45±1,27 (11)	1,52±0,32* (9)	26,83±3,68** (9)
СТЗ+ИНС	1,07±0,17 (5)	8,46±0,53 (5)	2,36±0,52 (9)	7,19±1,20 (7)

Примечание. В скобках — число животных. Достоверность различий с контрольной группой: одна звездочка — $p<0,01$, две — $p<0,001$.

андрогены действуют специфически в МБГ, модифицируя содержание ЛГ-РГ и секрецию гонадотропинов у самцов крыс [15], позволяют говорить о взаимосвязи измененного ответа гипофиза (снижение его чувствительности к действию ЛГ-РГ) у самцов крыс, получавших СТЗ, и числа андрогенсвязывающих мест. Приведенные выше данные литературы о неспособности Т снижать уровень гонадотропинов у животных, получавших СТЗ, свидетельствуют о влиянии дефицита инсулина на уровне либо гипофиза, либо гипоталамуса. Действительно, в разных работах у интактных самцов крыс с экспериментальным диабетом отмечался и сниженный [7, 8, 19], и неизменный [18] выброс гонадотропинов после введения гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ). А в работе [13] чувствительность гипофиза к экзогенному Гн-РГ была даже выше у самцов крыс с экспериментальным диабетом по сравнению с контрольными животными. Следует отметить, что повышенную или нормальную чувствительность гипофиза определяли в опытах либо in vivo, либо in vitro, в которых продолжительность воздействия экзогенного Гн-РГ была кратковременной.

Так как Т посредством своих специфических рецепторов оказывает влияние по механизму отрицательной обратной связи на уровне как гипоталамуса, так и гипофиза, то нарушение этого механизма у самцов крыс, получавших СТЗ, может осуществляться на обоих уровнях. Однако в своей предыдущей работе мы не обнаружили у самцов крыс с экспериментальным диабетом изменений в числе ядерных Т-связывающих мест в МБГ, ответственном за функционирование данного механизма, по сравнению с контрольными животными.

Наши эксперименты in vitro, в которых были использованы гипофизы самцов крыс, получавших СТЗ, представляют прямое доказательство, что ответ гипофиза на физиологическую концентрацию ЛГ-РГ снижен у этих животных. Это может быть связано с нарушением down регуляции рецепторов ЛГ-РГ в гипофизе как процесса, зависимого от повышенной секреции ЛГ-РГ. Например, в работе [6] выявлено снижение уровня рецепторов Гн-РГ и белкового синтеза при нарушении углеводного обмена у крыс, голодавших в течение 4—6 дней.

Следовательно, полученные данные о снижении уровня ядерных рецепторов андрогенов в аденогипофизе и снижении его чувствительности к ЛГ-РГ дают основание предположить, что дисфункция гипофиза может быть основной причиной, изменяющей нейроэндокринную регуляцию репродуктивной функции у самцов крыс с экспериментальным диабетом.

Еще одним доказательством непосредственного влияния инсулина на регуляцию освобождения гонадотропинов из гипофиза могут служить данные E. Adashi и соавт. [4]. Авторы показали, что обработка инсулином первичной культуры аденогипофизарных клеток проводила к дозозависимому увеличению освобождения ЛГ и ФСГ, стимулированного Гн-РГ. При этом влияние инсулина не зависело от концентрации глюкозы и было специфическим: эпидермальный фактор роста или фактор роста фибробластов не повышал выброс ЛГ.

В настоящей работе концентрация ядерных рецепторов эстрогенов в гипофизе самцов крыс с экспериментально индуцированным диабетом не отличалась от таковой в гипофизе контрольных животных. Ранее [2] мы обнаружили, что ингибирующее действие $Э_2$ на секрецию ЛГ у самцов крыс не опосредуется через эстрогенные рецепторы аденогипофиза и они, по-видимому, не играют физиологической роли в процессах регуляции.

Хотя и маловероятна, но не исключена возможность, что наблюдаемые различия в концентрации Т в крови и ядерных рецепторов андрогенов в гипофизе между контрольными и получавшими СТЗ крысами могли быть следствием прямого повреждающего действия СТЗ, а не диабета, вызванного введением этого препарата. Однако против такого предположения свидетельствуют данные, что после заместительной терапии инсулином уровень Т в крови и число Т-связывающих мест в гипофизе достигали контрольных значений.

Возможно, что снижение числа связывающих мест для гормонов репродуктивной системы может быть общим явлением, так как некоторые авторы показали подобное снижение ЛГ-связывающих мест в клетках Лейдига у получавших СТЗ крыс [10], Т-связывающих мест в предстательной железе [21] и $Э_2$-связывающих мест в аденогипофизе и гипоталамусе самок крыс [11].

В заключение можно констатировать, что изменение механизма регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы при экспериментальном диабете связано с нарушениями гипофизарного звена, включающими снижение ЛГ-РГ-стимулированного освобождения гонадотропинов и уровня рецепторов Т, что приводит к ослаблению контроля репродуктивной функции по принципу отрицательной обратной связи.

Выводы

1. Уровень ЛГ и ФСГ в крови самцов крыс не изменялся при развитии экспериментального диабета, концентрация Т снижалась.
2. Чувствительность гипофиза к ЛГ-РГ у крыс, получавших СТЗ, резко снижалась при его инкубации более 1 ч.
3. При развитии экспериментального диабета наблюдали снижение концентрации ядерных рецепторов Т в аденогипофизе.
4. Изменения концентрации гормонов в крови и уровня андрогенных рецепторов в гипофизе крыс, получавших СТЗ, восстанавливались при заместительной инсулинотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабичев В. Н., Перышкова Т. А., Озоль Л. Ю.* // Пробл. эндокринол.— 1983.— № 6.— С. 46—51.
2. *Бабичев В. Н., Перышкова Т. А.* // Бюл. экспер. биол.— 1987.— № 2.— С. 210—211.
3. *Перышкова Т. А., Бабичев В. Н.* // Пробл. эндокринол.— 1989.— № 6.— С. 41—44.
4. *Adashi E. Y., Hsueh A. J. W., Yen S. S. C.* // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108.— P. 1441—1449.
5. *Anderson J. F., Jones D., Penner S. B.* et al. // Diabetes.— 1987.— Vol. 36.— P. 1104—1110.
6. *Bergendahl M., Perheentupa A., Huhtaniemi J.* // J. Endocr.— 1989.— Vol. 121.— P. 409—417
7. *Bestetti G., Locatelli V., Tirone F.* et al. // Endocrinology.— 1985.— Vol. 117.— P. 208—216.
8. *Calvo J. C., Baranao J. L., Tesone M.* et al. // J. Steroid Biochem.— 1984.— Vol. 20.— P. 769—772.

9. *Chandrashekar V., Steger R. W., Bartke A.* // Neuroendocrinology.— 1991.— Vol. 54.— P. 30—36.
10. *Charreau E. H., Calvo J. C., Tesone M.* et al. // J. biol. Chem.— 1978.— Vol. 253.— P. 2504—2506.
11. *Dudley S. D., Ramirez I., Wade G. N.* // Neuroendocrinology.— 1981.— Vol. 33.— P. 7—11.
12. *Howland B. E., Zebrowsky E. J.* // Horm. Metab. Res.— 1978.— Vol. 8.— P. 465—469.
13. *Howland B. E., Zebrowsky E. J.* // Experientia.— 1980.— Vol. 36.— P. 610—611.
14. *Jackson F. L., Hutson J. C.* // Diabetes.— 1984.— Vol. 33.— P. 819—824.
15. *Kalra P. S., Kalra S. P.* // Endocrinology.— 1980.— Vol. 106.— P. 390—397.
16. *de Koning J., Tijssen A. M. I., van Rees G. P.* // J. Endocr.— 1989 — Vol. 120.— P. 439—447.
17. *Murray F. T., Cameron D. F., Orth J. M.* et al. // Horm. Metab. Res.— 1985.— Vol. 17.— P. 495—501.
18. *Paz G. F., Homonnai Z. T., Drasnin N.* et al. // Andrologia.— 1978.— Vol. 10.— P. 27—34.
19. *Seethalakshimi L., Menon M., Diamond D.* // J. Urol. (Baltimore).— 1987.— Vol. 138.— P. 190—194.
20. *Steger R. W., Amador A., Lam E.* et al. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 124.— P. 1737—1743.
21. *Tesone M., Martins de Oliveira-Filho R., Biella de Souza Valle L.* et al. // Diabetologia.— 1980.— Vol. 18.— P. 385—390.

Поступила 26.03.92

V. N. Babichev, T. A. Peryshkova, Ye. I. Adamskaya — THE HYPOPHYSEOGONADAL SYSTEM OF MALE RATS WITH DIABETES: AN EXPERIMENTAL STUDY

Summary. The hypophyseogonadal system of male rats with streptozotocin-induced diabetes was studied. The hypophyseal sensitivity to LH releasing hormone was analyzed *in vitro* and concentrations of sex hormone nuclear receptors in the adenohypophysis, participating in gonadotropin secretion regulation according to a negative feedback mechanism, measured. Streptozotocin injection reduced blood testosterone concentration and levels of androgen nuclear receptors in the rat hypophysis. Blood LH and FSH levels in the rats with diabetes were virtually the same as in intact animals. *In vitro* experiments have demonstrated that diabetes development in rats did not influence the level of LH basal secretion by the hypophysis. The maximal response to LH releasing hormone was recorded in the control males in 3 h incubation, whereas the rate of LH secretion in the experimental animals did not differ from the normal one. The authors suggest that changed mechanism of the hypothalamo-hypophyseo-gonadal system regulation in experimental diabetes is related to the hypophyseal disorders, involving reduction of the LH-RH-stimulated gonadotropin release and of the testosterone receptor levels, this resulting in poor reproductive function control according to the negative feedback principle.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092.9-07:616.831.41-008.6

Ю. М. Колесник, Ю. Н. Орестенко, А. В. Абрамов

СОСТОЯНИЕ ВАЗОПРЕССИН-, ОКСИТОЦИН- И КОРТИКОЛИБЕРИНСИНТЕЗИРУЮЩИХ СТРУКТУР ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС РАЗЛИЧНОГО ПОЛА

Кафедра патофизиологии (зав.— проф. Ю. Н. Орестенко) Запорожского медицинского института Минздрава Украины

Применение современных методов исследования позволило установить, что основным местом синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) является медиальное мелкоклеточное (ММ) субъядро паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯГ), на долю которого приходится более 80 % всей продукции гормона [5]. Вазопрессинсинтезирующие структуры представлены прежде всего супраоптическим ядром гипоталамуса (СОЯГ) и латеральным крупноклеточным (ЛК) субъядром ПВЯГ, а окситоцинсинтезирующие — передним и медиальным крупноклеточными (ПК и МК соответственно) субъядрами ПВЯГ, а также нейросекреторными клетками СОЯГ [18, 19]. В последнее время появляется все больше работ, показывающих важную роль вазопрессина, окситоцина и КРГ в регуляции углеводного обмена, секреции инсулина, глюкагона и соматостатина [2, 8, 13, 21], пищевого поведения [6, 17], а следовательно, в патогенезе сахарного диабета. Исходя из этого, целью настоящего исследования было комплексное изучение состояния вазопрессин-, окситоцин- и КРГ-синтезирующих структур гипоталамуса и эндокринной части поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете.

Материалы и методы

Исследование проведено на 60 крысах линии Вистар обоего пола, находившихся на стандартном пищевом рационе в условиях естественной оснащенности. Все животные были разделены на 2 экспериментальные группы: 1-я — интактные животные (контроль), 2-я — животные, у которых сахарный диабет моделировали внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг или подкожным введением суспензии букарбана в дозе 6 г/кг (решение о выдаче авторского свидетельства от 23.10.91 по заявке № 4910365/14 от 12.02.91).

Для характеристики состояния эндокринной части поджелудочной железы в крови радиоиммунологическим методом определяли инсулин (РИО-ИНС-^{131}I, СССР), глюкагон (Biodata, Италия) и соматостатин (Incstar, США), а на гистологических срезах толщиной 4 мкм проводили количественное иммуноцитохимическое определение этих же гормонов наборами фирмы «Amersham» (Англия) в β, α и Δ-клетках островков Лангерганса методом непрямой иммунофлюоресценции. Концентрацию глюкозы в периферической крови определяли ортотолуидиновым методом и кроме того проводили тест на толерантность к глюкозе (глюкоза 4 г/кг внутрибрюшинно).

О состоянии КРГ- и вазопрессинсинтезирующих нейронов гипоталамуса судили по морфометрическим (объемы клеток, их цитоплазмы, ядер и ядрышек), гистохимическим (содержание РНК, определяемое цитофотометрически на срезах, окрашенных по Эйнарсону галлоцианин-хромовыми квасцами) показателям, а также по концентрации этих гормонов в периферической крови, определяемой радиоиммунологическим методом с помощью наборов «Peninsula laboratories Inc.» (США) и «Buhlmann laboratories» (Швейцария). Кроме того, в периферической крови определяли концентрацию АКТГ (CIS International», Франция) и кортизола («Стерон-К-^{131}I-М», СССР). Для характеристики окситоцинсинтезирующих нейронов дополнительно проводили иммуноцитохимическое выявление окситоцина в нейронах ПВЯГ и СОЯГ, а также в срединном возвышении гипоталамуса на срезах толщиной 10 мкм методом непрямой иммунофлюоресценции. Для взятия крови, извлечения мозга и поджелудочных желез животных через 2 и 5 нед после введения диабетогенных препаратов декапитировали, после чего органы

Таблица 1

Концентрация глюкозы и гормонов поджелудочной железы крыс в периферической крови и эндокринных клетках островков Лангерганса ($M \pm m$)

Серия экспериментов	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин		Глюкагон		Соматостатин	
		сыворотка, мкЕД/мл	β-клетки, усл. мкЕД	плазма, пг/мл	α-клетки, усл. мкЕД	плазма, пг/мл	Δ-клетки, усл. мкЕД
Контроль	4,62±0,24	34,7±3,6	1560,7±21,5	67,8±3,0	1284,4±11,5	18,5±1,5	789,6±19,3
	4,90±0,11	31,5±4,7	1585,7±16,7	75,8±14,3	1174,2±12,1	—	700,6±12,1
Диабет 2 нед	6,36±0,34**	15,4±4,2**	727,9±16,2***	66,8±9,9	1057,1±11,8***	19,5±1,9	1068,9±17,1***
	6,09±0,52*	13,8±3,7**	879,2±16,5***	122,4±21,3	1282,4±14,7**	—	979,5±16,8***
Диабет 5 нед	8,78±0,59***	11,3±3,8**	618,7±16,8***	90,6±7,6*	1485,1±13,3***	24,4±2,1*	1075,0±20,6***
	7,59±0,88**	12,3±1,1**	758,5±12,9***	150,2±22,3*	1390,4±11,6***	—	1135,0±19,3***

Примечание. В числителе — показатели у самцов, в знаменателе — у самок. Концентрация соматостатина у самок не определялась. Одна звездочка — $p<0,05$, две — $p<0,01$, три — $p<0,001$.

фиксировали в жидкости Буэна или Карнуа. Перед забоем животные на протяжении 16 ч не получали пищу.

Концентрацию гормонов в крови определяли на бета-счетчике, их содержание в клетках и срединном возвышении на цитофлюориметре «Люмам-И2» (объектив ×40, фотометрируемая площадь 125 мкм, длина волны 490 нм, характерная для FITC). РНК в нейронах и их ядрышках на срезах толщиной 4 мкм определяли на микроскопе «Люмам-И2» фотометрической колонкой ФМЭЛ-1А в монохроматическом свете (длина волны 550 нм, объектив ×40, фотометрируемая площадь 125 мкм для клетки и 5 мкм для ядрышка). Содержание гормонов и РНК выражали в условных микроединицах. Все данные подвергали статистической обработке на ПЭВМ «Atari 130 XE» с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Следует отметить, что изменения изучаемых показателей имели примерно одинаковую направленность при обеих моделях сахарного диабета. В поджелудочной железе выявлялись изменения, характерные для заболевания. Концентрация глюкозы увеличивалась (табл. 1), изменялся тест толерантности по диабетическому типу (через 2 ч после введения глюкозы уровень гликемии был достоверно выше исходного, а в контроле — ниже). Концентрация инсулина в крови и его содержание в β-клетках снижались (см. табл. 1), отмечалась деструкция части островков, особенно к концу исследования. Концентрация глюкагона в плазме увеличивалась. Содержание же его в α-клетках вначале снижалось, что, по-видимому, связано с его усиленным выведением, а затем значительно нарастало, причем в большей степени у самок, отражая процесс активации биосинтеза и секреции глюкагона. Концентрация соматостатина в плазме увеличивалась, так же как и его содержание в Δ-клетках.

В этих условиях наблюдалась выраженная реакция гипоталамических структур. В СОЯГ через 2 нед по данным морфогистохимических исследований наблюдалась значительная активация нейросекреторных клеток, однако через 5 нед происходило некоторое уменьшение морфометрических показателей при одновременном нарастании количества РНК по сравнению с первым сроком (табл. 2). В ЛК-субъядре ПВЯГ изучаемые показатели увеличивались, достигая максимума к концу исследования (см. табл. 2). Таким образом, в реакции вазопрессинсинтезирующих нейросекреторных клеток, представленных СОЯГ и ЛК-субъядром ПВЯГ, отмечались определенные различия, связанные, по видимому, с особенностями их афферентных и эфферентных проекций. Известно, что СОЯГ и ПВЯГ, развиваясь из единого преоптического ядра [3], сохраняют некоторую общность афферентной иннервации [19]. Эфферентные же проекции их различны. Так, нейросекрет из СОЯГ по аксонам поступает во внутреннюю зону срединного возвышения и далее через нейрогипофиз — в общий кровоток [19]. Нейросекрет же ПВЯГ поступает преимущественно в наружную зону, а далее через портальную капиллярную сеть в аденогипофиз [19], оказывая стимулирующее влияние на секрецию АКТГ и соответственно глюкокортикоидов [9]. В наших исследованиях максимальная активация ЛК происходила к концу исследования, когда отмечалось увеличение в крови концентрации АКТГ и кортизола, что соответствует данным литературы о ведущей роли вазопрессина ПВЯГ в контроле аденогипофизарного гормонопоэза [9]. Это предположение согласуется с данными о том, что разрушение ПВЯГ приводит лишь к 10 % снижению концентрации вазопрессина в портальном кровотоке [6], что подчеркивает различие вазопрессинсинтезирующей системы ПВЯГ и СОЯГ. Следует отметить, что активация вазопрессинсинтезирующей системы гипоталамуса подтверждалась увеличением в периферической крови концентрации вазопрессина (8,80±1,28 пг/мл против 5,53±±0,49 пг/мл в контроле; $p<0,05$). Таким образом, наблюдалась прямая корреляция между морфогистохимическими показателями и уровнем гормона в плазме.

Со стороны окситоцинсинтезирующих нейронов ПК и МК отмечены признаки их активации по данным морфогистохимических исследований (см. табл. 2). Концентрация иммунореактивного окситоцина в нейронах ПВЯГ и ОСЯГ у самцов вначале увеличивалась, а именно: 1006,0±23,3 мкЕД против 737,2±21,7 мкЕД в ПВЯГ ($p<0,001$) и 919,4±20,0 мкЕД против 706,8±27.2 мкЕД в СОЯГ ($p<0,001$), а затем несколько снижалась (860,1±33,9 мкЕД в ПВЯГ, 619,5±20,1 мкЕД в СОЯГ). При этом концентрация гормона в срединном возвышении вначале несколько снижалась (1194,0±23,8 мкЕД против 1300,8±27,8 мкЕД в контроле; $p<0,001$), а затем увеличивалась (1644,4±33,5 мкЕД против 1300,8±27,7 мкЕД в контроле; $p<0,001$), что свидетельствовало об активации биосинтеза и секреции гормона. У са-

Таблица 2

Морфогистохимические показатели нейросекреторных клеток гипоталамуса крыс ($M \pm m$)

Ядра гипоталамуса		Контроль		Диабет (2 нед)		Диабет (5 нед)	
		самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
СОЯГ	К	683,5±24,9	789,3±28,7	1129,6±53,8*	1145,3±42,3*	919,2±24,7*	880,7±28,1*
		1525,6±34,3	1154,4±14,9	1362,2±31,5*	1376,0±26,5	1658,6±9,4*	1593,9±16,2*
	Я	9,55±0,53	9,62±0,43	13,41±0,30*	14,98±0,62*	12,51±0,34*	12,93±0,34*
		104,6±1,87	92,3±1,08	136,2±2,17*	138,4±2,19*	111,8±0,61*	173,7±1,70*
ЛК	К	595,7±18,2	627,6±14,7	797,5±28,2*	719,4±18,8*	828,8±21,0*	921,4±27,4*
		1167,3±25,4	1205,4±19,0	1164,6±23,6	1152,9±18,9*	1299,8±13,5*	1147,7±11,8*
	Я	5,34±0,38	6,38±0,25	7,11±0,47*	12,42±0,38*	12,70±0,31*	14,57±0,33*
		76,1±3,4	98,1±1,39	107,3±2,71*	121,11±1,79*	142,0±1,02*	124,9±1,27*
ПК	К	650,2±24,1	738,1±34,9	678,5±26,9	725,4±41,6	827,9±30,3*	959,2±41,5*
		1073,5±24,4	1380,6±31,0	1220,8±39,7*	1361,1±22,8	1172,9±18,2*	1442,2±23,6
	Я	8,96±0,67	7,00±0,55	5,37±0,45*	9,95±0,91*	10,09±0,57	11,60±0,73*
		84,7±1,55	95,8±1,82	86,8±1,99	91,3±1,59	76,5±0,96*	128,5±2,22*
МК	К	586,3±31,6	750,9±18,5	824,5±32,1*	647,4±19,9*	806,5±26,9*	950,5±24,3*
		1386,7±39,6	1126,1±18,8	1242,9±33,3*	1125,8±13,5	1340,9±33,1	1535,4±15,2*
	Я	8,01±0,52	5,17±0,24	8,33±0,67	12,99±0,32*	11,99±0,34*	13,75±0,25*
		98,8±2,63	88,7±1,36	96,4±2,94	96,3±1,49*	133,9±2,13*	164,8±1,94*
ММ	К	338,2±10,5	402,4±11,57	405,9±13,3*	425,5±18,5	433,2±12,2*	472,9±15,7*
		738,4±13,15	940,4±16,34	778,4±15,1	743,7±12,9*	1035,9±13,0*	858,5±15,6*
	Я	2,94±0,25	2,89±0,18	3,63±0,34*	4,41±0,33*	4,75±0,41*	7,95±0,47*
		75,0±1,13	65,4±0,87	68,9±1,59*	70,8±1,40*	91,1±1,07*	81,8±1,58*

Примечание. В числителе — объемы клеток (К) и ядрышек (Я), в знаменателе — содержание РНК (в усл. мкЕД). Звездочка — $p<0{,}01$ по сравнению с контролем.

мок изменения концентрации окситоцина имели следующую динамику: вначале происходило ее снижение в ПВЯГ (639,7±29,0 мкЕД против 765,2±23,1 мкЕД в контроле; $p<0{,}01$) и срединном возвышении (1559,9±23,1 мкЕД против 1692,9±35,9 мкЕД в контроле; $p<0{,}01$), а затем увеличение (1091,6±22,56 мкЕД в ПВЯГ и 1711,8±31,9 мкЕД в срединном возвышении). В СОЯГ концентрация окситоцина у самок была снижена (572,5±20,5 мкЕД через 2 нед и 656,5±±25,0 мкЕД через 5 нед против 749,3±±17,2 мкЕД в контроле; $p<0{,}001$ и $p<0{,}01$ соответственно). Следует также отметить более высокую концентрацию окситоцина в срединном возвышении у самок.

В ММ-субъядре ПВЯГ отмечалась гипертрофия нейронов и их ядрышек, а изменение содержания РНК, как и градиент увеличения морфометрических показателей, имели свою специфику в зависимости от пола животных (см. табл. 2). Концентрация КРГ в плазме возрастала (21,51±±0,49 пг/мл против 19,81±0,62 пг/мл в контроле; $p<0{,}05$), прямо коррелируя с морфометрическими показателями, как и концентрация АКТГ (144,6±±32,8 пг/мл против 58,9±7,6 пг/мл в контроле; $p<0{,}05$) и кортизола (14,86±0,88 пг/мл против 9,95±1,17 пг/мл в контроле; $p<0{,}01$). Следовательно, в условиях развития экспериментального сахарного диабета имела место активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Повышение уровня в крови глюкокортикоидов при диабете отмечено и другими авторами как в экспериментальных, так и в клинических условиях [10, 20].

Выявленные нами изменения в нейросекреторной системе гипоталамуса имеют определенное биологическое значение. Так, рядом авторов отмечено повышение концентрации вазопрессина в крови больных сахарным диабетом [16], усиление биосинтеза нонапептидных гормонов при экспериментальном диабете [7], что связывают с активацией гипоталамо-нейрогипофизарной системы в этих условиях [12]. Известно, что вазопрессия обладает способностью стимулировать синтез и секрецию инсулина при концентрации глюкозы более 7 ммоль/л [8], что наблюдалось и в наших исследованиях. Этот же эффект характерен и для окситоцина, который, помимо прочего, влияет на секреторную активность α-клеток и стимулирует гликолиз в печени [2, 21]. Кроме того, вазопрессин и окситоцин дают гипергликемический эффект [2], что имеет значение, так как в условиях дефицита инсулина клетки испытывают недостаток глюкозы. Но это лишь один патогенетический механизм, связанный с ГГНС. Известны и другие, не менее важные механизмы, связанные с КРГ, секреция которого зависит от концентрации глюкозы [15]. КРГ стимулирует секрецию гипоталамического соматостатина [14], тем самым способствуя снижению уровня СТГ, являющегося диабетогенным фактором, а также инсулина, опосредуя свое действие через n. vagus [11, 15]. Кроме того, активация ММ и соответственно усиление синтеза КРГ и повышение его концентрации в гипоталамусе оказывают влияние на пищевой центр, расположенный вблизи ПВЯГ, что приводит к снижению потребления пищи и уровня гли-

кемии [6, 17]. На важность этого механизма указывает И. Г. Акмаев [1]. Таким образом, КРГ в условиях экспериментального сахарного диабета, так же как и вазопрессин и окситоцин, дает ряд эффектов, реализуемых как на уровне гипоталамуса и гипофиза, так и на периферии, что подчеркивает его важное значение в патогенезе заболевания. Кроме того, выявленная специфика состояния изучаемых нами структур гипоталамуса у самцов и самок хорошо согласуется с данными литературы [1, 4] о том, что ПВЯГ принадлежит к сексзависимым структурам мозга, внося свою специфику в регуляцию углеводного обмена в зависимости от пола.

Выводы

1. При экспериментальном сахарном диабете наблюдается тесная взаимосвязь состояния эндокринной части поджелудочной железы и нейросекреторных ядер гипоталамуса, синтезирующих вазопрессин, окситоцин и кортиколиберин.

2. Активация вазопрессин-, кортиколиберин- и окситоцинсинтезирующих нейронов субъядер ПВЯГ и СОЯГ по данным морфогистохимических исследований сопровождается увеличением в крови концентрации вазопрессина, кортиколиберина, АКТГ и кортизола, а также окситоцина в срединном возвышении гипоталамуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акмаев И. Г.* // Пробл. эндокринол.— 1990.— Т. 36, № 4.— С. 12—18.
2. *Папсуевич О. С., Чипенс Г. И., Михайлова С. В.* Нейрогипофизарные гормоны.— Рига, 1986.
3. *Поленов А. Л.* Гипоталамическая нейросекреция.— Л., 1968.
4. *Резников А. Г., Акмаев И. Г., Фиделина О. Ф.* и др. // Пробл. эндокринол.— 1990.— Т. 36, № 3.— С. 57—61.
5. *Antoni F. A., Fink G., Shevard W. J.* // J. Endocr.— 1990.— Vol. 125, N 2.— P. 175—183.
6. *Arase K., Shargill N. S., Bray G. A.* // Amer. J. Physiol.— 1989.— Vol. 256, N 3.— P. R751—R756.
7. *Fernstrom J. D., Fernstrom M. H., Kwok R. P. S.* // Ibid.— 1990.— Vol. 258, N 4, Pt 7.— P. E661—E666.
8. *Gao Z.-Y., Drews G., Menguin M.* el al. // J. biol. Chem.— 1990.— Vol. 265, N 26.— P. 15 724—15 730.
9. *Gibbs D. M.* // Psychoneuroendocrinology.— 1986.— Vol. 11.— P. 131—139.
10. *Giullaume-Gentil C., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B.* // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32, N 7.— P. 494A.
11. *Landgraf R., Malkinson T., Horn T.* et al. // Amer. J. Physiol.— 1990.— Vol. 258, N 1, Pt 2.— P. R155—R159.
12. *Loesch A., Lincoln J., Burnstock G.* // Acta neuropath. (Berl.).— 1988.— Vol. 75, N 4.— P. 391—401.
13. *Mac Leod R. M., Judd A. M., Jarvis W. D., Login I. S.* // Acta endocr. (Kbh.).— 1986.— Suppl. 276.— P. 9—20.
14. *Mitsugi N., Arita J., Kimura F.* // Neuroendocrinology.— 1990.— Vol. 61, N 1.— P. 93—96.
15. *Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B.* // Ibid.— Vol. 52, N 1.— P. 52—56.
16. *Saito T., Ishicawa S.-E., Okado K., Kuzuja T.* // Recent Progress Posterior Pituitary Hormones.— Amsterdam, 1983.— P. 387—394.
17. *Shimizu H., Bray G. A.* // Neurosci. Lett.— 1989.— Vol. 103, N 1.— P. 74—80.
18. *Silverman A.-J., Zimmerman E. A.* // Ann. Rev. Neurosci.— 1983.— Vol. 6.— P. 357—380.
19. *Swanson L. W., Sawchenko P. E.* // Ibid.— P. 269—324.
20. *Tsigos C., Crosby S., Gybson S.* et al. // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32, N 7.— P. 550A.
21. *Widmaier E. P., Shah P. R., Lee G.* // Regul. Peptid.— 1991.— Vol. 34, N 3.— P. 235—249.

Поступила 19.03.92

Yu. M. Kolesnik, Yu. N. Orestenko, A. V. Abramov — VASOPRESSIN, OXITOCIN, AND CORTICOLIBERIN-SYNTHESIZING HYPOTHALAMIC STRUCTURES IN RATS OF BOTH SEXES WITH INDUCED DIABETES MELLITUS

Summary. The endocrine status of the pancreas and the hypothalamic neurosecretory nuclei were studied by radioimmunoassay, immunocytochemical, morphometric and histochemical methods in Wistar rats of both sexes with experimental diabetes mellitus. The development of diabetes mellitus was characterized by β-cell destruction and insulin concentrations reduction in these cells and the blood, by increase of glucagon and somatostatin levels in the α- and δ-cells, respectively, as well as by the growth of these substances concentrations in the peripheral blood. These changes were parallelled by activation of the vasopressin-, oxitocin and corticoliberin-synthesizing neurones of the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus, as evidenced by morphometric findings and by increase of the blood vasopressin and corticoliberin concentrations and oxitocin level in the hypothalamus. Experimental diabetes mellitus was found to be characterized by activation of the hypothalamo-hypophyseo-adrenal system. Functional differences in the contribution of vasopressin- and oxitocin-synthesizing neurones of the hypothalamic nuclei in the pathogenesis of the disease is shown, as are their sex-specific reactions.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-06:616.8-008.447]-092.9-07

Ю. И. Зарайская, Е. А. Александрова, А. О. Лукашев, Н. А. Швыркова

ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ АКТИВНОМУ ИЗБЕГАНИЮ КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

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

Исследования инсулина в центральной нервной системе [3] послужили стимулом для изучения особенностей поведения животных с дефицитом и избытком инсулина. Показано изменение ориентировочно-исследовательского [10], полового [7, 11], зоосоциального [6] типов поведения животных с экспериментальным сахарным диабетом, а также повышение болевых порогов у здоровых животных при введении инсулина в желудочки мозга [9]. Поскольку изменение содержания инсулина в организме проявляется на поведенческом уровне, представляет интерес формирование нового навыка при дефиците гормона.

Цель работы состояла в изучении организации новых форм оборонительного поведения — «активного избегания» у животных с экспериментальным сахарным диабетом.

Материалы и методы

Работа проведена на 51 самце крыс линии Вистар: 24 — с экспериментальным сахарным диабетом, 27 — контрольных животных. Для воспроизведения экспериментального

диабета использовали стрептозотоцин (производства Института молекулярной биологии и генетики АН Украины) в дозе 7 мг на 100 г массы тела. Стрептозотоцин вводили после 16-часовой пищевой депривации крыс внутрибрюшинно, растворяя в цитратном буфере непосредственно перед введением. Крыс содержали в стандартных клетках со свободным доступом к пище и воде. Ежедневно осуществляли контроль массы тела и потребления воды.

Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом на глюкозиметре ЭКСАН-Г, уровень инсулина — радиоизотопным методом с помощью наборов РИА-ИН-Пп-^{125}I в сочетании со вторыми антителами («Calbiochem»).

Через 7 сут у крыс отмечали стойкие симптомы сахарного диабета: снижение массы тела (в среднем на 22 г), увеличение концентрации глюкозы в общем кровотоке с 4,87±0,44 до 15,0±1,67 ммоль/л, снижение концентрации инсулина с 110,0±60,0 до 14,9±9,5 мкЕД/мл, увеличение потребления воды с 10 до 70 мл в сутки.

К обучению животных приступали через 14 сут от момента введения стрептозотоцина на фоне клинической картины диабета. Обучение животных проводили по методике двустороннего активного избегания в челночной камере после 10-минутного привыкания к экспериментальной обстановке. Электрокожное раздражение (4 мА, 5 кГц, 1 с) наносили животным по окончании звукового сигнала (тон 1 кГц, 2,5 с) через металлический пол камеры, соединенный с электростимулятором. Обучение активному избеганию состояло из 100 предъявлений звука и электрокожного раздражения с интервалом 40±10 с между сочетаниями. Предъявление стимулов и переход в соседний отсек регистрировали с помощью самописца на бумаге. За поведение активного избегания принимали переход животного в безопасный отсек в период подачи звукового сигнала до начала электрокожного раздражения. Опыты проводили в утренние часы — 9—12 ч.

Для обработки экспериментального материала проводили: 1) построение индивидуальных и суммарных кривых обучения активному избеганию, отражающих динамику количества результативных поведенческих актов за 5 последовательных предъявлений стимулов в серии из 100 сочетанных стимулов; 2) вычисление параметров формы индивидуальных кривых обучения (рис. 1); 3) классификацию животных по особенностям индивидуальных кривых обучения с использованием факторного анализа (метод главных компонент) на основе параметрических корреляционных матриц [1]: 4) построение суммарных кривых обучения выделенных групп животных в общей выборке крыс, анализ межгрупповых различий.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных выявил высокую вариабельность индивидуальных кривых обучения активному избеганию как контрольных животных, так и крыс со стрептозотоциновым диабетом (рис. 2, *а*). При сравнении суммарных кривых обучения контрольных и обработанных стрептозотоцином крыс не удалось выявить значимых различий, хотя наблюдалась тенденция снижения уровня результативности у животных с экспериментальным сахарным диабетом (рис. 2, *б*).

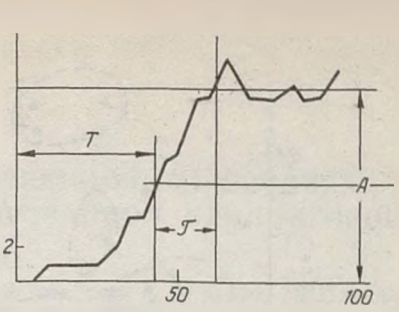


Рис. 1. Кривая обучения активному избеганию и ее характеристики на примере контрольной крысы № 4.

A — результативность активного избегания данной крысы — средняя результативность на «плато» кривой, выражаемая в количестве актов активного избегания в 1 бине (1 бин=5 последовательных предъявлений сочетанных стимулов, интервал сглаживания равен 3); *T* — латентность обучения — период от начальной точки кривой до момента, соответствующего уровню 50 % результативности, выражается в единицах количества стимулов; τ — скорость обучения — соответствует длительности фронта нарастания кривой обучения; начало отсчета — номер стимула, соответствующий половине *A*, конец отсчета — номер стимула, соответствующий *A*; выражается в единицах количества стимулов.
По оси ординат — количество актов избегания в 1 бине; по оси абсцисс — номер стимула.

Из дальнейшего анализа был исключен материал по не обучившимся животным, у которых уровень результативности был меньше 1 акта избегания за 5 предъявлений сочетанных стимулов (7 крыс с экспериментальным диабетом и 5 контрольных животных). Для выявления особенностей индивидуального обучения были введены характеристики формы кривой обучения, соответствующие параметрам обучения: результативности (A), латентности (T) и скорости (τ) (см. рис. 1). Факторный анализ этих параметров с помощью метода главных компонент (F_1=4,7*A*—τ+0,1*T*); (F_2=0,5*A*—0,4τ+*T*) показал неоднородность их распределения среди всей выборки обучившихся животных (рис. 3), что дает возможность говорить о наличии отдельных групп животных с относительно более сходными параметрами внутри группы и существенными межгрупповыми различиями. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в популяции животных группы крыс со стрептозотоциновым диабетом (10 % всей выборки), которая значительно отличалась по характе-

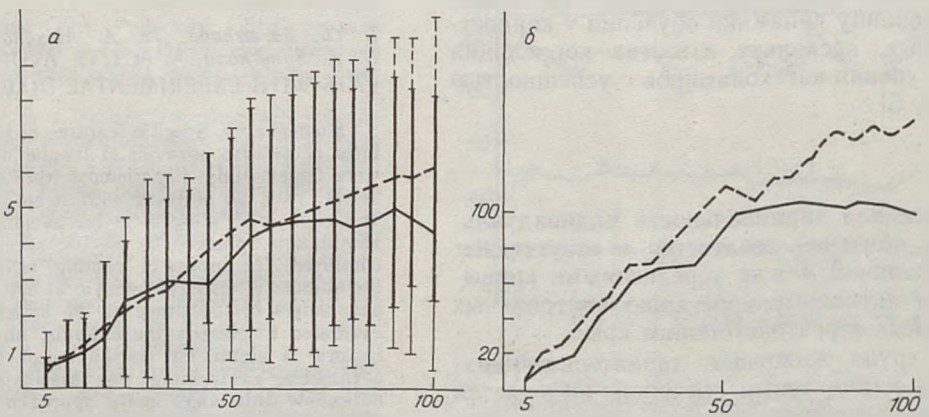


Рис. 2. Средние (*а*) и суммарные (*б*) кривые обучения навыкам активного избегания 24 крыс с экспериментальным сахарным диабетом (сплошная линия) и 27 контрольных животных (пунктирная линия).

По оси ординат — количество актов активного избегания; по оси абсцисс — номер стимула.

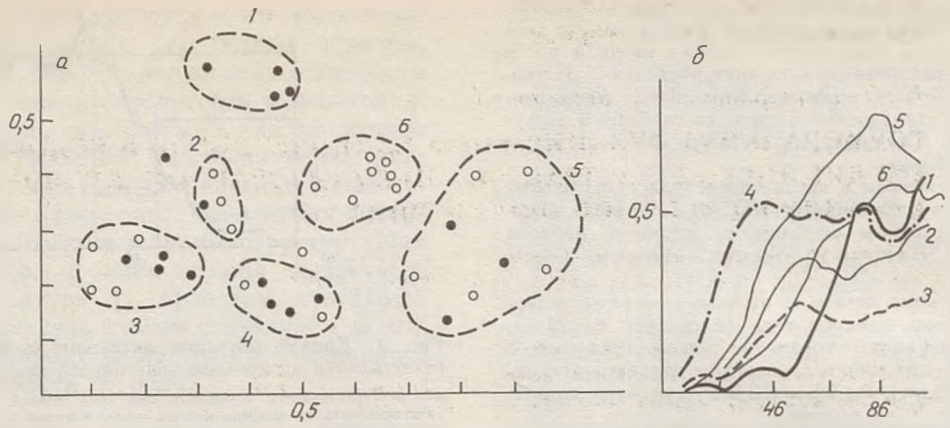


Рис. 3. Распределение крыс по группам (*1—6*) в соответствии с характеристиками обучения (*а*; факторный анализ) и усредненные кривые обучения этих групп животных (*б*).

а: по оси ординат — фактор 1, по оси абсцисс — фактор 2
б: по оси ординат — доля актов активного избегания, по оси абсцисс — порядковый номер стимула.

ристикам динамики обучения от группы, состоящей только из контрольных здоровых особей (17,9 %). В то же время еще четыре отличающиеся друг от друга группы состояли как из больных, так и из здоровых животных, имеющих сходные характеристики обучения (соответственно 10,3, 20,5, 17,7, 20,5 %; см. рис. 3, *б*). У больных животных этих групп развивающийся диабет, по-видимому, не изменил процессы, связанные с обучением активному избеганию. Наличие групп крыс, состоящих только из больных или только из здоровых животных, говорит об избирательном индивидуальном изменении состояния центральной нервной системы при развитии сахарного диабета.

Анализ суммарных кривых обучения выделенных групп крыс (см. рис. 3, *а*) показал, что для животных с экспериментальным сахарным диабетом, составивших группу только больных особей, характерны при обучении активному избеганию большой латентный период и повышенная скорость обучения. В работе [4] приведены аналогичные данные по более успешному обучению животных с экспериментальным диабетом навыку пассивного избегания, что коррелирует с измененным содержанием катехоламинов в различных областях мозга. По-видимому, именно степень изменения обмена катехоламинов в различных структурах мозга при сахарном диабете [8] может объяснить разницу динамики обучения у конкретных животных, поскольку известна корреляция сниженного уровня катехоламинов с успешностью обучения [2, 5].

Выводы

1. Значительная вариабельность индивидуальных кривых обучения сочетается с отсутствием значимых различий между усредненными кривыми обучения активному избеганию контрольных и обработанных стрептозотоцином крыс.

2. Среди групп животных, характеризующихся сходными параметрами обучения, выделяется группа крыс, состоящая только из больных особей, у которых отмечаются более длительный латентный период и возрастание скорости обучения новому навыку по сравнению со здоровыми животными.

3. Развитие сахарного диабета оказывает различное влияние на процессы обучения животных, что может зависеть как от индивидуального течения болезни, так и от особенностей центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лоули Д., Максвелл А.* Факторный анализ как статистический метод: Пер. с англ.— М., 1967.
2. *Саульская Н. Б.* // Журн. высш. нервн. деят.— 1979.— Т. 29, № 4.— С. 731—736.
3. *Швыркова Н. А., Александрова Е. А., Зарайская И. Ю.* // Пробл. эндокринол.— 1991.— Т. 37, № 4.— С. 54—59.
4. *Bellush L. L., Rowland N. E.* // Behav. Neurosci.— 1989.— Vol. 103, N 1.— P. 144—150.
5. *Dwight K., Bonnie B., Marvin D., Wagne W.* // Behav. Neural. Biol.— 1986.— Vol. 46, N 1.— P. 30—45.
6. *Meehan W. P., Leedom L. J., Nagayama T., Zeidler A.* // Physiol. Behav.— 1987.— Vol. 41, N 5.— P. 397—403.
7. *Plagemann A., Tonjes R., Dorner G.* // Exp. clin. Endocr.— 1988.— Vol. 91, N 3.— P. 369—372.
8. *Sälkovic M., Lackovic L.* // Diabet. Croat.— 1987.— Vol. 16, N 1.— P. 5—17.
9. *Schwarzberg H., Bernstein H., Reiser M., Günter O.* // Neuropeptides.— 1989.— Vol. 13.— P. 79—81.
10. *Shimomura Y., Shimizu H., Takashi M.* et al. // Endocrinology.— 1988.— Vol. 123, N 6.— P. 2621—2625.
11. *Steger R. W., Amador A., Lam E.* et al. // Ibid.— 1989.— Vol. 124, N 4.— P. 1737—1743.

Поступила 10.02.92

I. Yu. Zaraiskaya, Ye. A. Alexandrova, A. O. Lukashev, N. A. Shvyrkova — ACTIVE AVOIDANCE TRAINING OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Summary. Specific features of training the rats in a new form of defense behavior in insulin deficiency in animal body were under study. Experiments were carried out with 51 male Wistar rats, 24 of these with streptozotocin-induced diabetes. The method of bilateral active avoidance with acoustic signal stimulation, followed by electric stimulation of the skin, was employed. The curves of training, reflecting the time course of the number of effective behavioral acts, were analyzed, and the parameters of the shape of the individual curves of training estimated to classify the animals, making use of analysis of factors. A significant variability of the examined individual parameters of training was associated with the absence of noticeable differences in the approximated results of examinations of intact and streptozotocin-treated rats. Analysis of factors helped single out a group of rats with streptozotocin induced diabetes among the groups of animals that were characterized by similar training parameters, that could sooner learn a new habit after a longer latent period as against intact animals.

© Н. Д. ГОНЧАРОВА, Л. А. МХИТАРОВА, 1993

УДК 616.453-008.6-02:615.357:577.175.829].015.23

Н. Д. Гончарова, Л. А. Мхитарова

ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В УСЛОВИЯХ «МЕДИЦИНСКОЙ КАСТРАЦИИ», ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНФУЗИЕЙ АГОНИСТОВ ЛЮЛИБЕРИНА

Лаборатория экспериментальной эндокринологии (зав.— канд. мед. наук Г. В. Кация) НИИ экспериментальной патологии и терапии (дир.— акад. Б. А. Лапин), Сухуми

Все расширяющееся использование синтетических аналогов люлиберина (ЛГ-РГ) в клинике для индукции «медицинской кастрации» (рак предстательной, молочных желез, преждевременное половое созревание, эндометриоз и др.) требует всестороннего изучения влияния препаратов этого ряда на различные звенья эндокринной системы, в том числе на функцию адреналовых желез, в условиях пролонгированной инфузии агонистов ЛГ-РГ. До настоящего времени сведения такого рода отсутствовали. В то же время у больных, перенесших гонадэктомию по поводу рака предстательной железы [11, 17, 18], а также у орхиэктомированных животных [12] наблюдалась активация стероидогенеза в надпочечниках, в том числе отмечалось повышение в периферической крови уровня адреналовых андрогенов, которым отводится важная роль в реактивации опухолевого роста в предстательной железе после орхиэктомии.

В настоящей работе представлены результаты изучения функциональной активности адреналовых желез в условиях продолжительной тонической инфузии агонистов ЛГ-РГ — бузерелина и сурфагона — в эксперименте на самцах павианах гамадрилах, близких человеку по различным аспектам репродуктивной эндокринологии, в том числе по характеру и механизму ингибирующего влияния аналогов ЛГ-РГ на функцию половых желез [8—10].

Материалы и методы

Использовали 16 половозрелых самцов павианов гамадрилов в возрасте 8—12 лет массой тела 18—27 кг, содержащихся в Сухумском приматологическом центре. До начала эксперимента животные адаптировались к условиям содержания в индивидуальных метаболических клетках и процедуре взятия крови. После контрольного периода (3—4 нед) павианам в течение 4—6 или 12—16 нед с помощью осмотических мини-насосов (Alza Corp., Palo Alto, США) вводили раствор бузерелина (Hoechts A. G., ФРГ) или сурфагона (лаборатория синтеза пептидов ВКНЦ РАМН) в дозе 3 мкг на 1 кг массы тела в сутки.

В течение эксперимента у обезьян систематически брали кровь: 1—2 раза в неделю в контрольный период и на фоне инфузии агонистов, 1—2 раза в 2 нед в течение 2—4 мес восстановительного периода. Кровь брали в 10 ч 30 мин—11 ч 30 мин из локтевой вены с использованием гепарина в качестве антикоагулянта. Плазму хранили при —20 С до проведения гормонального анализа.

В контрольный период и через 11 нед инфузии сурфагона 3 животным вводили раствор инсулина (внутривенно, 0,2 ЕД на 1 кг массы тела). Кровь брали до инъекции инсулина и через 15 мин, 0,5, 1, 2, 4, 6 и 24 ч после нее.

В плазме определяли уровень следующих стероидов: кортизола (F), кортикостерона (B), альдостерона (Ald), 11-дезоксикортизола (S_R), прегненолона (Δ^5-P), 17-оксипрегненолона (17-OH-Δ^5-P), 17-оксипрогестерона (17-OH Δ^4-P), дегидроэпиандростерона (ДЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) и тестостерона (T). Уровень F определяли методом конкурентного связывания [14], уровень B, Ald, S_R и T — радиоиммунологическим с использованием диагностических систем, разработанных в лаборатории экспериментальной эндокринологии [4—6], уровень Δ^5-P, 17-OH-Δ^5-P, 17-OH-Δ^4-P, ДЭА — радиоиммунологическими методами с использованием предварительной хроматографии на колонках с целитом [2].

Для оценки характера специфического транспорта кортикостероидов в периферической крови в условиях продолжительного введения агонистов ЛГ-РГ на протяжении эксперимента в плазме обезьян определяли содержание транскортина и его сродство к кортизолу. Уровень транскортина оценивали по максимальной кортизолсвязывающей способности плазмы в условиях ее насыщения, как это было описано ранее [7].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием корреляционного анализа и метода Стьюдента. Площадь ответа со стороны кортикостероидов на введение инсулина оценивали с привлечением метода интегрирования по формуле площади трапеций [1].

Результаты и их обсуждение

Динамику уровня основных кортикостероидов в плазме периферической крови у обезьян в процессе продолжительного введения агонистов ЛГ-РГ, а также в восстановительный период иллюстрирует рис. 1. Следует отметить, что динамика уровня всех кортикостероидов у животных, которым вводили агонисты в течение 4—6 нед, была аналогичной динамике тех же соединений у обезьян с более продолжительным введением (12—16 нед) препаратов, в связи с чем на рисунках и в таблицах приведены значения кортикостероидов только для павианов, которым вводили агонисты ЛГ-РГ в

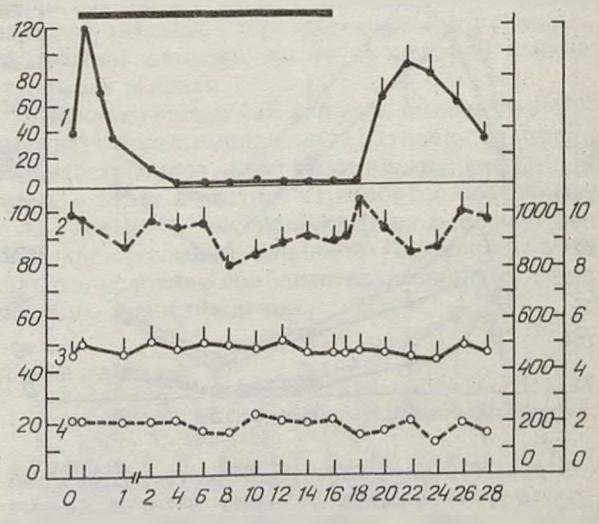


Рис. 1. Динамика уровня T (*1*), F (*2*), B (*3*) и Ald (*4*) в плазме периферической крови у самцов павианов гамадрилов, подвергнутых пролонгированной инфузии агонистов ЛГ-РГ ($M \pm m$).

По оси ординат — концентрация гормонов (в нмоль/л): слева — шкала для T (вверху) и B (внизу), справа — для F (от 0 до 1000) и Ald (от 0 до 10). По оси абсцисс — продолжительность эксперимента (в нед). Жирная полоса иллюстрирует продолжительность введения агонистов ЛГ-РГ.

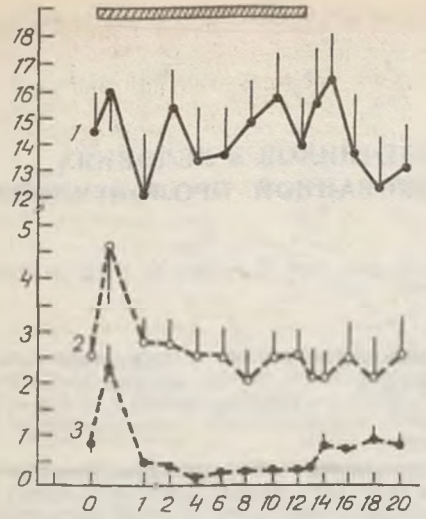


Рис. 2. Динамика уровня 17-ОН-Δ^5-Р (*1*), Δ^5-Р (*2*) и 17-ОН-Δ^4-Р (*3*) в плазме периферической крови у самцов павианов гамадрилов, подвергнутых пролонгированной инфузии агонистов ЛГ-РГ ($M \pm m$).

По оси ординат — концентрация гормонов (в нмоль/л); по оси абсцисс — продолжительность эксперимента (в нед). Заштриховано — продолжительность введения агонистов ЛГ-РГ.

течение 12—16 нед. Как видно на рис. 1, содержание Ald, а также глюкокортикоидных гормонов на протяжении эксперимента существенно не изменялось. Следует лишь отметить некоторое снижение (в среднем на 10—20 %) уровня F приблизительно через 2 мес после начала введения агонистов.

Содержание большинства предшественников в цепи биосинтеза кортикостероидных гормонов (Δ^5-Р, 17-ОН-Δ^5-Р), так же как и самих гормонов, не претерпевало существенных изменений в течение периода введения препаратов и после их отмены (рис. 2). Следует лишь отметить тенденцию

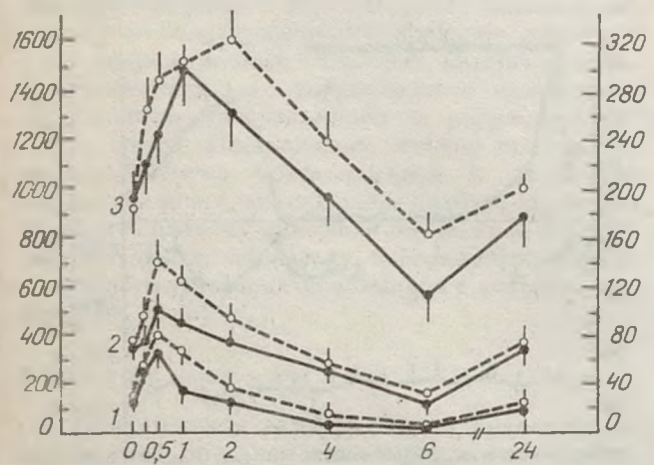


Рис. 3. Динамика уровня ДЭА (*1*), ДЭА-С (*2*) и F (*3*) в плазме периферической крови у самцов павианов гамадрилов ($n=3$) в ответ на инъекцию инсулина (0,2 ЕД на 1 кг массы тела) в контрольный период (сплошные кривые) и на фоне «медицинской кастрации», индуцированной пролонгированной (11 нед) инфузией сурфагона (пунктирные кривые; ($M \pm m$).

По оси ординат — концентрация гормонов (в нмоль/л): слева — шкала для F и ДЭА-С, справа — для ДЭА; по оси абсцисс — время забора крови: 0 — до введения инсулина, 0,5, 1, 2, 4, 6 и 24 ч — время от начала введения инсулина.

к снижению уровня S_R в условиях гипоандрогенемии, а также увеличение уровня Δ^5-Р в 1-ю неделю введения агонистов. Изменение уровня S_R при этом коррелировало с динамикой уровня F ($r=0{,}956$), а Δ^5-Р — с изменениями концентрации Т ($r=0{,}98$).

Незначительное снижение уровня F и S_R при отсутствии изменений в содержании Δ^5-Р и 17-ОН-Δ^5-Р в процессе продолжительного введения агонистов ЛГ-РГ свидетельствует скорее об адаптации обезьян к систематически повторяющейся процедуре взятия крови и устранении в связи с этим элемента стресс-реакции коры надпочечников, очевидно, присутствующего на начальных этапах эксперимента, нежели об ослаблении функциональной активности адреналовых желез. Увеличение концентрации Δ^5-Р в первые дни после введения агониста, по-видимому, отражает увеличение семенникового вклада в формирование пула Δ^5-Р периферической крови.

В отличие от других кортикостероидов содержание 17-ОН-Δ^4-Р (см. рис. 2), одного из основных предшественников в цепи биосинтеза всех стероидов гормонов, содержание которого в периферической крови у павианов связывали главным образом с надпочечниковым происхождением [3], в процессе пролонгированного введения агонистов ЛГ-РГ претерпевало выраженные изменения, коррелирующие с изменением уровня семенниковых андрогенов. Резкое увеличение концентрации 17-ОН-Δ^4-Р в 1-ю неделю введения агонистов сменялось в дальнейшем понижением уровня стероида (в 2—2,5 раза по сравнению с базальными значениями), которое сохранялось на протяжении всего последующего периода введения агонистов и 1-й недели после их отмены. Сходная динамика уровня 17-ОН-Δ^4-Р и Т в процессе длительного введения аналогов ЛГ-РГ свидетельствует о существенной роли половых желез в формировании пула 17-ОН-Δ^4-Р периферической крови у самцов павианов гамадрилов.

Уровень ДЭА и ДЭА-С, характеризующих андрогенную фракцию кортикостероидов, подобно другим кортикостероидам, не претерпевал существенных изменений в процессе продолжительной инфузии агонистов ЛГ-РГ (табл. 1). Однако следует обратить внимание на тенденцию к повышению (в среднем на 20 %) уровня ДЭА-С обезьян приблизительно через 2,5 мес постоянной инфузии агонистов. При этом практически у всех животных не наблюдалось значений ДЭА-С, превышающих индивидуальные колебания концентрации этого гормона в контрольный период, однако вероятность обнаружения значений, соответствующих верхнему пределу нормальных колебаний, была выше.

Процесс специфического транспорта кортикостероидов также практически не изменялся в условиях продолжительного введения агонистов ЛГ-РГ, о чем свидетельствует отсутствие изменений как в максимальной связывающей способности транскортина, так и в константе ассоциации комплекса транскортин — F (табл. 2).

Отсутствие статистически значимого повышения уровня кортикостероидов, а также изменений в характере специфического транспорта адренокортикальных гормонов у обезьян на фоне подавления тестикулярного стероидогенеза, индуциро-

Таблица 1

Динамика уровня ДЭА и ДЭА-С в плазме периферической крови у самцов павианов гамадрилов в процессе пролонгированной инфузии агонистов ЛГ-РГ ($M \pm m$, $n=8$)

Продолжительность эксперимента, нед	Концентрация стероидов, нмоль/л	
	ДЭА	ДЭА-С
До введения агонистов	23,9±1,7	299±29
1—3 сут	28,8±2,7	367±81
1 нед	19,1±2,1	289±40
2	20,1±2,4	240±32
4	25,3±2,4	235±32
6	25,6±3,8	289±24
8	27,8±4,0	230±40
10	26,0±4,8	364±45
12	20,1±3,4	353±51
14	20,9±5,0	356±41
Восстановление:		
1	25,6±5,4	353±59
2	20,1±3,5	—
4	20,0±3,1	359±40
6	23,9±3,4	256±22
10	—	302±32
12	—	289±43

ванного пролонгированной инфузией агонистов ЛГ-РГ, вряд ли можно рассматривать только как специфическую особенность функционирования коры надпочечников в условиях «медицинской кастрации». В частности, не было обнаружено изменений со стороны адреналовой секреции и некоторыми авторами [14, 16] у лиц, перенесших архиэктомию. А в исследованиях T. Cowley и соавт. [12] наряду с отсутствием изменений в уровне кортикостероидов через продолжительное время после операции отмечалось повышение концентрации F и адреналовых андрогенов в ранний послеоперационный период. Не исключено, что в работах, в которых наблюдалось повышение адреналовой секреции после орхиэктомии [11, 13, 17, 18], мог присутствовать фактор стресса, в значительной степени модифицирующий характер адреналовой секреции. С другой стороны, выявленную в настоящей работе тенденцию к повышению уровня ДЭА-С через 2,5—3 мес введения агонистов можно рассматривать и как свидетельство индуцирования тонких изменений в характере кортикостероидной функции, которые более выраженный характер могли бы принять через более продолжительный период введения аналогов ЛГ-РГ или в условиях экстремальных состояний.

Стрессорное воздействие на обезьян введением стандартной дозы инсулина (0,2 ЕД на 1 кг массы тела) позволило выявить существенные различия в реакции адреналовых желез в базальных условиях и на фоне продолжительной инфузии агонистов ЛГ-РГ. Как видно на рис. 3, у животных, подвергнутых пролонгированному введению сурфагона, отмечалось более выраженное и продолжительное увеличение уровня F и адреналовых андрогенов в ответ на инъекцию инсулина по сравнению с реакцией на стрессорное воздействие в контрольный период. При этом площадь ответа со стороны F, ДЭА-С и ДЭА за 4-часовой период на фоне «медицинской кастрации» соответственно в 1,9, 1,7 и 1,2 раза превышала аналогичный показатель в базальных условиях. В основе механизма различий в реакции коры надпочечников на острое стрессорное воздействие лежат, очевидно, нарушения в центральном звене регуляции адренокортикальной функции, возможно, на уровне регуляции активности адренорецепторов, которым отводят важную роль в механизме повышения секреции кортиколиберина, АКТГ и соответственно кортикостероидов в условиях инсулининдуцированной гипогликемии [19].

Таблица 2

Динамика связывающей способности транскортина и константы ассоциации комплекса транскортин — F у павианов гамадрилов, подвергнутых пролонгированной инфузии агонистов ЛГ-РГ ($M \pm m$, $n=8$)

Продолжительность эксперимента, мес	Связывающая способность транскортина, нмоль/л	Константа ассоциации $\cdot 10^8$ л/моль
До введения агонистов	565±26	2,1±0,1
1	552±49	1,9±0,1
2	563±37	1,9±0,1
3	567±32	2,1±0,2

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что продолжительное введение агонистов ЛГ-РГ наряду с угнетением семенникового стероидогенеза не оказывает существенного влияния на гормональную функцию коры надпочечников в отсутствие экстремальных состояний. Однако острое стрессорное воздействие на фоне «медицинской кастрации» индуцирует более выраженную активацию секреции кортикостероидов, в том числе адреналовых андрогенов, что может рассматриваться как неблагоприятный фактор при использовании агонистов ЛГ-РГ для подавления опухолевого процесса в предстательной железе.

Выводы

1. Подавление семенникового стероидогенеза в результате 3—4-месячной тонической инфузии агонистов ЛГ-РГ не сопровождается активацией надпочечникового стероидогенеза и нарушениями со стороны специфического транспорта кортикостероидов в крови.

2. Пролонгированная инфузия агонистов ЛГ-РГ вызывает более выраженную активацию секреции кортикостероидов, в том числе адреналовых андрогенов, в ответ на острое стрессорное воздействие.

3. Уровень 17-оксипрогестерона в периферической крови самцов павианов гамадрилов в базальных условиях приблизительно на 50 % семенникового происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Выгодский М. Я.* Справочник по высшей математике.— М., 1962 — С. 480—481.
2. *Гончаров Н. П., Кация Г. В., Асо Т.* и др. // Пробл. эндокринол.— 1978.— № 1.— С. 98—102.
3. *Гончаров Н. П., Чекан С., Антоничев А. В.* и др. // Вопр. мед. химии.— 1979.— № 1.— С. 92—97.
4. Набор реактивов для радиоиммунологического определения тестостерона в плазме крови. ТУ 42-17—86 / Гончаров Н. П., Кация Г. В., Гончарова Н. Д. и др.— М., 1986.
5. Набор реактивов для радиоиммунологического определения кортикостерона в плазме крови. ТУ 42-19—86 / Гончаров Н. П., Кация Г. В., Бутнев В. Ю. и др.— М., 1986.
6. Набор реактивов для радиоиммунологического определения 11-дезоксикортизола в плазме крови. ТУ 42-16—86 /

Гончаров Н. П., Кация Г. В., Гончарова Н. Д. и др.— М., 1986.
7. *Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П., Лебедев В. Н.* // Бюл. экспер. биол.— 1986.— № 3 — С. 344—346.
8. *Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П.* // Пробл. эндокринол.— 1989.— № 2.— С. 62—67.
9. *Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П.* // Там же.— № 5.— С. 68—72.
10. *Гончарова Н. Д., Мхитарова Л. А., Гогиладзе Э. М.* // Там же.— 1991.— № 3.— С. 45.
11. *Beach P. D.* // Cancer of the Genitourinary Tract / Eds E. Johnson, M. L. Semuels.— New York, 1979.— P. 273.
12. *Cowley T. H., Brownsey B. G., Harper M. E.* et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1976.— Vol. 81.— P. 310—315.
13. *Katsiya G. V.* // Symposium on Biochemical Aspects of Steroid Research, 4-th.— Holzhau / Erzgebirge, 1988.— P. 15.
14. *Lukkarinen O., Hammond G. L., Kontturi M., Vihko R.* // Invest. Urol.— 1980.— Vol. 17.— P. 328.
15. *Nugent C. A., Mayes D. M.* // J. clin. Endocr.— 1966.— Vol. 26.— P. 1116—1122.
16. *Parker L., Lai M., Wolk F.* et al. // Ibid.— 1984.— Vol. 59.— P. 547—550.
17. *Reynoso G., Murphy G. P.* // Cancer (Philad.).— 1972.— Vol. 29.— P 941—949.
18. *Sciarra F., Sorcini G., Di Silverio F., Gagliardi V.* // Clin. Endocr. (Oxf.).— 1973.— Vol. 2.— P. 101.
19. *Tomori N., Suda T., Nakagami Y.* et al. // J. clin. Endocr.— 1989.— Vol. 68.— P. 87—93.

Поступила 25.02.92

N. D. Goncharova, L. A. Mkhitarova — HORMONAL FUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX IN «MEDICAL CASTRATION» INDUCED BY PROLONGED INFUSION OF LH RELEASING FACTOR AGONISTS

Summary. Time course of the major corticosteroid hormones and the precursors in the biosynthesis chain was studied, as was the type of corticosteroid complex formation with transcortin in the peripheral blood plasma in male papua hamadryas exposed to a 4-16 week infusions of LH releasing factor agonists (busereline, Hoechst A. G., Germany, and surfagon, Cardiology Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences) with the use of osmotic mini-pumps (Alza Corp., Palo Alto, USA). Suppression of the gonadal function resultant from prolonged infusion of LH releasing factor agonists was not associated with essential shifts in the adrenal steroidogenesis and in the specific corticosteroid transport. Such exposure induced a somewhat more marked activation of glucocorticoid and adrenal androgen secretion in response to acute stressor exposure (a single injection of insulin in a dose of 0.2 U/kg b. m.). One should bear in mind this fact when prescribing therapy with LH releasing factor agonists to patients with prostatic carcinoma, for the adrenal androgens are transformed into active androgens in the prostatic tissue.

© С. В. ШИРШЕВ, Н. Н. КЕВОРКОВ, 1993

УДК 612.411.014.2.017.1.06:577.175.327]-08

С. В. Варшев, Н. Н. Кеворков

ЗАВИСИМОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА ОТ ИСХОДНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СПЛЕНОЦИТОВ, РЕАЛИЗУЮЩИХ АДОПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Кафедра иммунологии (зав.— доц. Н. Н. Кеворков) Пермского медицинского института

В настоящее время имеется значительный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий как о нейроэндокринном контроле функции лимфоидной ткани, так и об обратной связи в этой регуляции через медиаторы иммунокомпетентных клеток. Показано наличие специфических гормональных рецепторов на лимфоидных и макрофагальных клетках [6, 9], равно как и их способность продуцировать белково-пептидные гормоны [8, 10]. Установлено, что интерлейкины (ИЛ) могут регулировать функциональную активность желез внутренней секреции [14, 16]. С этих позиций хорионический гонадотропин (ХГ) представляет значительный интерес, поскольку его синтез ассоциирован не только с беременностью и опухолевым ростом [3], но и с процессами антигензависимой дифференцировки лимфоцитов [10]. Это во многом определяет процессы сосуществования двух генетически чужеродных организмов в период физиологически протекающей беременности и, вероятно, способствует «ускользанию» неопластических клеток от иммунной системы хозяина.

Целью работы было изучение влияния физиологических доз ХГ на способность интактных и активированных клеток селезенки формировать первичный иммунный ответ и участие в этом эндогенных простагландинов (ПГ).

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на мышах-самках линии СВА и гибридах (СВА×С57BL/6)F_1. ХГ («Profasi», Италия) в дозах 10 или 50 МЕ/мл, соответствующих его уровню во II, III и I триместрах беременности [17], вносили в макрокультуру спленоцитов мышей. Клетки селезенки ($2 \cdot 10^7$) культивировали в 4 мл питательной среды 199 в течение 60 мин при 37 °С, после чего их концентрировали ($2 \cdot 10^7$/0,5 мл) центрифугированием. Затем клетки совместно с антигеном — эритроциты барана ($2 \cdot 10^8$) переносили внутривенно сингенным, летально облученным (219,3 мКл/кг) реципиентам. О результате судили по количеству антителообразующих клеток (АОК), формирующихся в селезенках реципиентов на 4—5-е сутки, методом локального гемолиза в геле агарозы по Ерне [11].

В специальных опытах в культуру спленоцитов совместно с ХГ или без него добавляли Т-лимфоцитактивирующие агенты, такие, как конканавалин А (КонА) («Calbiochem») в дозе 5 мкг/мл и рекомбинантный ИЛ-2 человека («Диагностикум») в дозе 37 МЕ/мл, а также ингибитор циклооксигеназы — диклофенак натрия (вольтарен ПЛИВА, Загреб, Югославия, СИБА—ГЕЙГИ) в дозе 0,015 мг/мл [13].

Таблица 1

Влияние ХГ на способность интактных спленоцитов формировать АОК. Зависимость процесса от активности циклооксигеназы

Группа	Экспериментальное воздействие	lg числа АОК на $2 \cdot 10^5$ клеток (в скобках абс. число АОК)
1 (n=40)	Контроль	3,237±0,033 (1926,5)
2 (n=8)	ХГ, 10 МЕ/мл	2,893±0,103 (947,5) $p_{2-1}<0,002$
3 (n=12)	ХГ, 50 МЕ/мл	2,949±0,047 (950,0) $p_{3-1}<0,001$; $p_{3-2}>0,05$
4 (n=11)	Вольтарен (0,015 мг/мл)	2,859±0,079 (865,4) $p_{4-1}<0,001$
5 (n=10)	Вольтарен+ХГ (10 МЕ/мл)	3,232±0,036 (1764,0) $p_{5-1}>0,05$; $p_{5-2}<0,01$; $p_{5-4}<0,01$
6 (n=10)	Вольтарен+ХГ (50 МЕ/мл)	2,684±0,109 (652,0) $p_{6-1}<0,001$; $p_{6-3}<0,05$; $p_{6-4}>0,05$; $p_{6-5}<0,02$

Жизнеспособность клеток при культивировании, оцениваемая с помощью витального красителя, в среднем составляла 95 %.

В контрольных опытах спленоциты доноров культивировались в аналогичных условиях и затем совместно с антигеном переносились облученным реципиентам.

Результаты экспериментов обрабатывали по t-критерию Стьюдента. Во всех расчетах оперировали $\log_{10}$ (lg) числа АОК.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследований установлено, что ХГ в дозах, соответствующих среднему уровню концентрации гормона при физиологически протекающей беременности, статистически значимо угнетает способность лимфоцитов селезенки формировать адоптивный иммунный ответ. По-видимому, гормон нарушает механизмы антигеннезависимой дифференцировки В-лимфоцитов в предшественники АОК (ПАОК).

Ранее нами было показано [5, 12], что для реализации иммуномодулирующего действия ХГ на процессы клеточной кооперации необходимы эндогенные ПГ, основными продуцентами которых являются макрофаги [1]. Блокирование вольтареном циклооксигеназы, которая превращает арахидоновую кислоту в ПГ, приводит к существенному снижению числа АОК (табл. 1). По-видимому, эндогенные ПГ играют важную роль в процессах антигеннезависимой дифференцировки лимфоцитов в ПАОК. Внесение гормона в культуру клеток селезенки совместно с ингибитором циклооксигеназы выявило для низкой (10 МЕ/мл) и высокой (50 МЕ/мл) доз ХГ разные механизмы реализации, на первый взгляд, одинакового иммунодепрессивного эффекта. Как видно из табл. 1, доза 50 МЕ/мл на фоне ингибитора приобретает еще более выраженную иммуносупрессивную активность, в то время как доза 10 МЕ/мл утрачивает способность угнетать процессы формирования адоптивного иммунного ответа. Можно предположить, что в низкой дозе гормон либо «запускает» альтернативный трансмиттерный путь передачи сигнала при заблокированной циклооксигеназе, либо препятствует действию ингибитора. В высокой дозе ХГ, по-видимому, взаимодействует с более широким спектром клеток-мишеней, у одной из которых ХГ-зависимая супрессия не связана с активностью циклооксигеназы.

Несмотря на то что в используемой концентрации (5 мкг/мл) КонА индуцирует синтез Т-лимфоцитами-хелперами ИЛ-2 [2], внесение его в суспензию спленоцитов не приводит к статистически значимому увеличению числа АОК у реципиентов (табл. 2). Культивирование клеток селезенки в присутствии КонА и ХГ (10 МЕ/мл) также не влияет на дифференцировку клеток в ПАОК, что в данном случае можно расценивать как КонА-зависимую отмену иммуносупрессивного эффекта низкой дозы гормона. В дозе 50 МЕ/мл ХГ статистически значимо угнетает способность иммуноцитов формировать АОК вне зависимости от того, присутствует в культуре лектин или нет.

Внесение в культуру клеток, содержащую КонА или КонА+ХГ (10 и 50 МЕ/мл), дополнительно ингибитора циклооксигеназы приводит к угнетению формирования АОК и, следовательно, нивелирует способность КонА отменять иммуносупрессию низкой дозы гормона. Таким образом, как самостоятельный иммуносупрессивный эффект дозы 10 МЕ/мл, так и нивелирующий его эффект КонА в равной степени связаны с процессами синтеза ПГ спленоцитами. Высокая доза ХГ в отличие от низкой угнетает формирование АОК в присутствии КонА, и этот эффект сохраняется в условиях блокады синтеза эндогенных ПГ. Ранее нами было установлено, что в аналогичной дозе ХГ способен тормозить процессы индукции синтеза ИЛ-2 КонА-активированными спленоцитами [5].

Если КонА активирует Т-лимфоциты, то ИЛ-2, являясь ростовым фактором Т-клеток, отвечает за их дальнейшую пролиферацию и дифференцировку, а также экспансию клона комитированных лимфоцитов-хелперов [4]. Поэтому внесение в культуру интактных иммунокомпетентных клеток экзогенного ИЛ-2 «включает» отличные от лектина механизмы клеточной дифференцировки.

Таблица 2

Влияние ХГ на способность спленоцитов формировать АОК на фоне воздействия КонА. Зависимость процесса от активности циклооксигеназы

Группа	Экспериментальное воздействие	lg числа АОК на $2 \cdot 10^7$ клеток (в скобках абс число АОК)
1 ($n=18$)	Контроль	$3,261 \pm 0,062 (2177,7)$
2 ($n=10$)	КонА (5 мкг/мл)	$3,380 \pm 0,101 (2946,0)$ $p_{2-1} > 0,05$
3 ($n=10$)	КонА+ХГ (10 МЕ/мл)	$3,205 \pm 0,048 (1694,0)$ $p_{3-1} > 0,05$; $p_{3-2} > 0,05$
4 ($n=10$)	КонА+ХГ (50 МЕ/мл)	$3,077 \pm 0,081 (1416,0)$ $p_{4-1} > 0,05$; $p_{4-2} < 0,05$; $p_{4-3} > 0,05$
5 ($n=10$)	Контроль	$3,416 \pm 0,076 (2948,0)$
6 ($n=11$)	Вольтарен (0,015 мг/мл)	$2,859 \pm 0,079 (865,4)$ $p_{6-5} < 0,001$
7 ($n=10$)	Вольтарен+ХГ+КонА	$3,078 \pm 0,089 (1438,0)$ $p_{7-5} < 0,01$; $p_{7-6} > 0,05$
8 ($n=12$)	Вольтарен+КонА+ХГ (10 МЕ/мл)	$2,986 \pm 0,100 (1251,6)$ $p_{8-4} < 0,01$; $p_{8-6} > 0,05$; $p_{8-7} > 0,05$
9 ($n=10$)	Вольтарен+КонА+ХГ (50 МЕ/мл)	$2,936 \pm 0,106 (1160,0)$ $p_{9-5} < 0,002$; $p_{9-6} > 0,05$; $p_{9-7} > 0,05$; $p_{9-8} > 0,05$

Таблица 3

Влияние ХГ на способность спленоцитов формировать АОК на фоне воздействия ИЛ-2. Зависимость процесса от активности циклооксигеназы

Группа	Экспериментальное воздействие	lg числа АОК на $2 \cdot 10^7$ клеток (в скобках абс число АОК)
1 ($n=40$)	Контроль	$3,237 \pm 0,033 (1926,5)$
2 ($n=9$)	ИЛ-2 (37 МЕ/мл)	$3,282 \pm 0,095 (2253,3)$ $p_{2-1} > 0,05$
3 ($n=9$)	ИЛ-2+ХГ (10 МЕ/мл)	$3,299 \pm 0,110 (2600,0)$ $p_{3-1} > 0,05$; $p_{3-2} > 0,05$
4 ($n=10$)	ИЛ-2+ХГ (50 МЕ/мл)	$3,587 \pm 0,071 (4344,0)$ $p_{4-1} < 0,001$; $p_{4-2} < 0,02$; $p_{4-3} < 0,01$
5 ($n=11$)	Вольтарен (0,015 мг/мл)	$2,859 \pm 0,079 (865,4)$ $p_{5-1} < 0,001$; $p_{5-2} < 0,001$
6 ($n=9$)	Вольтарен + ИЛ-2	$3,485 \pm 0,064 (3335,5)$ $p_{6-1} < 0,001$; $p_{6-2} > 0,05$; $p_{6-5} < 0,001$
7 ($n=7$)	Вольтарен + ИЛ-2 + ХГ (10 МЕ/мл)	$3,321 \pm 0,081 (2354,2)$ $p_{7-1} > 0,05$; $p_{7-2} > 0,05$; $p_{7-3} > 0,05$; $p_{7-5} < 0,001$; $p_{7-6} > 0,05$
8 ($n=9$)	Вольтарен + ИЛ-2+ХГ (50 МЕ/мл)	$3,606 \pm 0,083 (4051,1)$ $p_{8-1} < 0,001$; $p_{8-2} < 0,05$; $p_{8-4} > 0,05$; $p_{8-5} < 0,001$; $p_{8-6} > 0,05$

Внесение ИЛ-2 в культуру спленоцитов не вызывает существенных изменений в способности клеток формировать первичный иммунный ответ. Культивирование клеток в присутствии ХГ (10 МЕ/мл) с экзогенным ИЛ-2, так же как и в случае с КонА, нивелирует иммунодепрессию, наводимую низкой дозой гормона. В то же время в дозе 50 МЕ/мл ХГ оказывает ярко выраженное костимулирующее действие в отношении ИЛ-2, активируя процессы антигеннезависимой дифференцировки спленоцитов (табл. 3). Данный эффект высокой дозы гормона не зависит от активности циклооксигеназы, несмотря на то что при блокаде этого фермента ИЛ-2 способен статистически значимо стимулировать процессы формирования АОК. Нивелирующее действие ИЛ-2 относительно малой дозы ХГ также не связано с активностью циклооксигеназы (см. табл. 3). Таким образом, воздействие на Т-клетки КонА или ИЛ-2 способно предотвращать депрессивное действие низкой дозы ХГ на процессы формирования ПАОК, однако механизмы этих нивелирующих воздействий различны.

Иммуномодулирующая активность высокой дозы ХГ в условиях влияния Т-активирующих молекул строго зависит от уровня и качества активирующего сигнала. Если сигнал афферентный (КонА), гормон тормозит процессы созревания клеток в ПАОК, если эфферентный (ИЛ-2) — активирует иммунный ответ. Как в первом, так и во втором случае, несмотря на разнонаправленность эффектов ХГ (50 МЕ/мл) в этих условиях, они не зависят от синтеза эндогенных ПГ клетками селезенки.

Полученные результаты дают возможность по-новому интерпретировать ранее известные данные и открывают новый аспект физиологического действия ХГ. Так, синтез гормона антигенактивированными лимфоцитами в условиях смешанной культуры [10] можно интерпретировать как механизм повышения чувствительности клеток к ИЛ-2, что, по-видимому, значительно ускоряет процессы экспансии антигенактивированных хелперов. С этих позиций гормон можно рассматривать как лимфокин или дифференцировочный фактор для клеток, чувствительных к ИЛ-2. Поскольку эффекты ИЛ-2 носят плейотропный характер [4], а недавно установлено трофобластстимулирующее действие ИЛ при беременности [7], можно, учитывая универсальность механизмов взаимодействия гормонов с разными клетками-мишенями, считать ХГ костимулирующим фактором не только для лимфоцитов, но и для клеток трофобласта.

Обсуждая значение ХГ как модулятора иммунных реакций во время беременности, хочется отметить дозовую зависимость иммунорегуляторного действия гормона. Наиболее выраженные и «разнообразные» эффекты ХГ дает в дозе, характерной для 7—10 нед беременности, когда на клетках плода и плаценты начинается экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости [15]. Именно в этой дозе гормон угнетает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, еще не вступивших в соприкосновение с антигеном. Те же лимфоциты, которым удалось распознать антиген и перейти к дальнейшей дифференцировке, напротив, стимулируются ХГ, т. е. гормон селекционирует лимфоидные клетки, чувствительные к ИЛ-2. Биологическое значение этого эффекта требует дальнейшего изучения.

Во II—III триместре беременности, когда плацента способна секретировать ряд новых, мощных иммунодепрессивных агентов, низкая концентрация ХГ (10 МЕ/мл), обладая иммуносупрессивной активностью, легко модулирует ее в зависимости от функционального состояния лимфоидных клеток. Это обстоятельство заслуживает особого внимания, поскольку раскрывает новые аспекты в понимании гормональной протекции плода как аллотрансплантата в различные сроки беременности.

Выводы

1. Инкубация ХГ в дозах 10 или 50 МЕ/мл с интактными спленоцитами в 2 раза снижает количество АОК, регистрируемых в адоптивном иммунном ответе. Ингибитор циклооксигеназы нивелирует иммуносупрессивный эффект низкой и усиливает его высокой дозой гормона.

2. КонА- и ИЛ-2-активированные клетки селезенки не восприимчивы к супрессивному действию ХГ (10 МЕ/мл). Данный эффект, опосредованный КонА, но не ИЛ-2, отменяется на фоне блокады синтеза эндогенных ПГ.

3. При одновременном воздействии на спленоциты ИЛ-2 и ХГ (50 МЕ/мл) регистрируется костимулирующее действие гормона на процессы формирования АОК, которое не связано с активностью циклооксигеназы, несмотря на то что иммуностимулирующий эффект самого ИЛ-2 проявляется только при ее блокировании ингибитором.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Громыхина Н. Ю., Козлов В. А.* // Иммунология.— 1982.— № 5.— С. 11—15.
2. Лимфоциты: Методы: Пер. с англ. / Под ред. Дж. Клауса.— М., 1990.
3. *Сургова Т. М., Сидоренко М. В., Винницкий В. Б.* // Успехи соврем. биол.— 1989.— Т. 107, № 3.— С. 418—433.
4. *Чередеев А. П., Ковальчук Л. В.* // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология.— М., 1989.— Т. 19.— С. 1—240.
5. *Ширшев С. В., Кеворков Н. Н., Шарый Н. И.* // Бюл. экспер. биол.— 1987.— № 9.— С. 337—340.
6. *Arrenbrecht S.* // Nature.— 1974.— Vol. 252.— P. 255—257.
7. *Bazer F. W., Johnson H. M.* // Progr. Neuro-Endocr. Immunol.— 1989.— Vol. 2, N 2.— P. 50—54.
8. *Blalock J. E.* // J. Immunol.— 1984.— Vol. 132, N 3.— P. 1067—1070.
9. *Hadden J. W., Hadden E. M., Middelcton E.* // Cell. Immunol.— 1970.— Vol. 1.— P. 583—595.
10. *Harbour-McMenamin D., Smith E. M., Blalock J. E.* // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1986.— Vol. 83, N 18.— P. 6834—6838.
11. *Jerne N. K., Nordin A. A.* // Science.— 1963.— Vol. 140, N 3365.— P. 405—405.
12. *Kevorkov N. N., Shilov Yu. I., Shirshev S. V.* // Brain, Behav. Immun.— 1991.— Vol. 5.— P. 149—161.
13. *Ku E. C., Wasvary J. M., Cash W. D.* // Biochem. Pharmacol.— 1974.— Vol. 23.— P. 641—641.
14. *Schettini G., Florio T., Meucci O.* et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 126, N 3.— P. 1435—1441.
15. *Sutton L., Gadd M., Mason D. Y., Redman C. W. C.* // Immunology.— 1986.— Vol. 58, N 1.— P. 23—29.
16. *Uehara A., Gottschall P. E., Dahl R. R., Arimura A.* // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol. 146, N 3.— P. 1286—1290.
17. *Wide L.* // Acta endocr. (Kbh.).— 1962.— Vol. 41, Suppl. 70.— P. 1—100.

Поступила 12.03.92

S. V. Shirshev, N. N. Kevorkov — RELATIONSHIP BETWEEN CHORIONIC GONADOTROPIN IMMUNOMODULATING EFFECTS AND THE INITIAL FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE SPLENOCYTES MEDIATING THE ADOPTIVE IMMUNE RESPONSE

Summary. CBA and (CBA×C57BL/6)F_1 male mice were used in experiments. One h incubation of splenocytes with chorionic gonadotropin (CG) in doses 10 or 50 MU/ml statistically significantly reduced the count of antibody-producing cells detectable in the syngeneic transfer system. Addition of conA or recombinant human interleukin 2 to the splenocyte culture did not alter the processes of the formation of antibody-producing cells. Addition of CG simultaneously with conA resulted in discontinuation of the immunosuppression induced by a low hormone dose, whereas 50 MU/ml of CG in the presence of conA had a marked immunodepressant effect. Combination of interleukin 2 with CG lead either to immunosuppression cessation (10 MU/ml) or to more than twofold stimulation of the adoptive immune response (50 MU/ml). Voltaren, a cycloxygenase inhibitor, was used in some experiments to elucidate the degree of endogenic prostaglandin relationships with the mechanisms of CG immunomodulating effects. Cycloxygenase activity was found to be related to the immunosuppressive effect of CG low dose, whereas the costimulating effect of a high dose of the hormone in the presence of interleukin 2 was unrelated to endogenic prostaglandin synthesis.

◆ ОБЗОРЫ

© А. И. ЛЯЙФЕР, М. Н. СОЛУН, 1993

УДК 616.379-008.64-092

А. И. Ляйфер, М. Н. Солун

СИСТЕМА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ — АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И РОЛЬ ЕЕ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И АНГИОПАТИЙ

Кафедра эндокринологии (зав.— проф. М. Н. Солун) Саратовского медицинского института

Диабетическая кома является причиной смерти не более 1—2 % больных, в то время как частота летальных исходов от сосудистых нарушений достигает 65—80 %. Распространенность диабетических ангиопатий, по мнению ряда авторов, составляет 90—97 % [35, 37, 39, 47].

Актуальность проблемы диабетических ангиопатий наглядно подтверждается тем, что среди больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) в возрасте до 20 лет смертность в 7 раз превышает среднюю смертность среди населения в целом, а после достижения 20-летнего возраста среднегодовой риск смертности в 20 раз превышает таковой по сравнению с общей популяцией [44].

Диабетические ангиопатии — генерализованное поражение кровеносных сосудов; изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венулах) носят специфический для диабета характер, а поражение крупных сосудов расценивается как ранний и распространенный атеросклероз [12].

В последнее время при изучении многих патологических состояний значительное внимание уделяется структурно-функциональным изменениям клеточных мембран. Выраженность и продолжительность мембраноповреждающих процессов в организме определяют клиническую тяжесть и особенности течения многих заболеваний. Мембранодеструкция как патологическое явление обусловлена в первую очередь вовлечением липидов клеточных мембран в процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к изменению липид-белковых связей, прочности комплекса ферментов и других макромолекул мембран, повреждению нуклеиновых кислот, нарушению клеточного метаболизма [13, 76].

Система ПОЛ — антиоксидант в норме хорошо сбалансирована и работает по принципу обратной связи. Увеличение активности антиоксидантов приводит к торможению свободнорадикальных реакций, а это в свою очередь изменяет свойства липидов: в них появляются более легкоокисляемые фракции, что ускоряет процессы ПОЛ. При этом усиливается расход эндогенных антиоксидантов, и система возвращается к исходному состоянию. Постоянный уровень естественной антиокислительной активности — один из основных показателей нормального гомеостаза [10].

Ферментная антиокислительная система представлена супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, пероксидазой. Эта система «гасит» свободные радикалы с помощью потока протонов, источниками которых служит фонд НАДФ·Н [5, 55, 56, 78].

К основным ферментным факторам защиты внутри клетки относится СОД [63], основная роль которой сводится к удалению супероксид-аниона. Этот металлопротеин встречается в двух основных вариантах: марганецсодержащий фермент, располагающийся в матриксе митохондрий, и медь-цинксодержащий, находящийся в цитоплазме [56]. Количество марганецсодержащей СОД меньше, чем медь-цинксодержащей СОД, а так как Cu^{2+} является более сильным восстановителем, чем другие металлы, то активность медь-цинксодержащей СОД превышает таковую марганецсодержащей СОД в 1,5—2 раза [3]. Медь-цинксодержащая СОД присутствует в относительно высоких концентрациях в β-клетках островков поджелудочной железы, что, вероятно, обеспечивает гомеостаз. В экспериментах на мышах доказано, что кислородные радикалы играют важную роль в повреждении β-клеток при сахарном диабете (СД), вызванном аллоксаном и стрептозотоцином, поэтому развитие диабета предупреждается или тормозится специфическими антиоксидантами. С другой стороны, диабетогенные препараты предположительно могут давать цитотоксический эффект, отчасти ингибируя СОД в β-клетках. Дефицит СОД занимает не последнее место в патогенезе ИЗСД [21, 46, 65, 71]. По современным представлениям, снижение активности СОД менее чем на 50 % от нормального уровня уже создает условия для неконтролируемого увеличения концентрации супероксидных анион-радикалов, что может привести к необратимым изменениям в клетках [36, 66]. R. Pottathil и соавт. [74] показали, что внутриклеточная СОД связана с интерфероновой противовирусной защитой. Кроме того, Т-клетки, образующие лимфокины, возможно, вызывают кислородно-радикальную защиту в клетках-мишенях [58]. D. Harman [50] предполагает, что СОД требуется для активности супрессорных Т-лимфоцитов. А. Н. Окороковым [29] выявлена обратная коррелятивная связь между ПОЛ и количеством Т-лимфоцитов-супрессоров при тяжелой форме ИЗСД. Накопление продуктов ПОЛ в организме способствует формированию аутоиммунных процессов и подавлению ответной реакции организма на Т-зависимые антигены [28, 71, 80].

B. Hägglöf и соавт. [49] в своих исследованиях не получили подтверждения концепции о роли наследственной недостаточности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы в патогенезе ИЗСД у детей.

По данным Л. К. Старосельцевой и соавт. [32], у больных ИЗСД I типа на фоне повышения интенсивности ПОЛ и дефицита α-токоферола имеется увеличение активности СОД, что, по-видимому, носит защитный характер и отражает адаптационные возможности организма.

При экспериментальной гиперинсулинемии и гипоинсулинемии физико-химическое состояние мембран изменяется однонаправленно в сторону увеличения их жесткости. Это позволяет предположить, что на степень активации процесса ПОЛ влияет не столько уровень инсулина, сколько сам по себе стрессорный фактор [22].

По данным Л. А. Сальниковой и Н. В. Мусатова [30], инсулин в физиологических концентрациях in vitro активирует каталазу и не влияет на активность СОД в эритроцитах. Содержание продуктов ПОЛ с конъюгированным типом связи и диенкетоновой конфигурацией не изменяется после инкубации эритроцитов с инсулином в физиологических концентрациях и повышается при высокой концентрации гормона. Прооксидантное действие инсулина определяется величиной его концентрации.

В развитии гипоинсулинемии определенную роль играет активация ПОЛ. Развивающаяся при стрессе транзиторная гипергликемия носит компенсаторный характер. Однако при длительных и сильных воздействиях чрезмерная активация ПОЛ, интермедиаты которого вызывают повреждение ДНК β-клеток, приводит к нарушению синтеза проинсулина и может явиться фактором риска развития СД. Предварительное введение животным антиоксиданта предотвращает увеличение содержания продуктов ПОЛ в поджелудочное железе и в значительной степени — снижение уровня инсулина в крови [14].

Накоплению радикалов и перекисей в β-клетках способствует низкая активность ферментов антиперекисной защиты. В активации процессов ПОЛ особую роль может играть дефицит инсулина, что подтверждается наблюдениями о повышении уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови больных СД. Таким образом, активацию ПОЛ можно рассматривать как одно из звеньев в патогенезе СД [15, 53, 71].

Продукты поэтапного восстановления кислорода в силу своей реакционной способности являются необходимыми компонентами поддержания гомеостаза. Образовавшиеся при этом перекиси вовлекаются в механизм действия инсулина. Кроме того, сами перекиси оказывают инсулиноподобное действие, стимулируя транспорт глюкозы внутрь клетки и синтез из нее гликогена и липидов. Однако по мере увеличения длительности и тяжести заболевания процессы ПОЛ при СД выходят из-под контроля системы антиоксидантной защиты. Накопление продуктов ПОЛ сопровождается инактивацией мембраносвязанных ферментов, нарушением проницаемости биологических мембран, что приводит к выходу лизосомных ферментов и в конечном итоге к деструктивным изменениям в клетке и ее гибели. Таким образом, повышение уровня МДА, метаболита ПОЛ, является показателем нарушения барьерной функции мембран при СД [4, 60, 69, 70, 78]. Наибольший уровень липидной пероксидации в обеих системах переокисления (МДА в аскорбат- и НАДФ·Н-зависимых системах) обнаруживается у больных в возрасте старше 50 лет с тяжелой формой СД при давности заболевания более 10 лет. Относительно низкая концентрация продуктов ПОЛ отмечается у пациентов более молодого возраста, у лиц, страдающих легкой или среднетяжелой формами заболевания (по старой классификации) в течение сравнительно короткого времени [33]. При СД компенсация обменных процессов не нормализует реакции ПОЛ, но благоприятно влияет на систему противоперекисной защиты [20, 31].

По данным других авторов, высокий уровень диеновых конъюгатов не зависел от тяжести заболевания, степени компенсации углеводного обмена, уровня сывороточных липидов, но коррелировал с выраженностью сосудистой патологии у больных СД [24, 27, 51].

Сосудоповреждающее действие перекисей липидов реализуется многими путями: ПОЛ, изменяя липидный матрикс липопротеидов низкой плотности, нарушает исходное строение и топографию апопротеинов, что может быть причиной изменения их антигенных свойств и ведет к повреждению сосудистой стенки [75]. Усиление процессов ПОЛ приводит к глубоким нарушениям спектра липидов и вязкоэластических свойств мембран эндотелия, увеличению их жесткости, структурной и функциональной дестабилизации. В конечном счете повреждающее воздействие продуктов свободнорадикального окисления липидов на сосуды обусловлено разрушением клеточных мембран эритроцитов [43, 52].

Вторичные продукты ПОЛ — альдегиды и кетоны — образуют с аминогруппами белков прочные белково-липидные комплексы, что на фоне повреждения эндотелия и изменения проницаемости сосудистой стенки приводит к накоплению в ней атерогенных липопротеидов [34, 61].

Антиоксидантная защита неклеточного вещества является менее надежной (не дублированной), чем клеток, и в большей мере зависящей от поступления экзогенных антиоксидантов. Особенно уязвимы эластические волокна артериальной стенки, содержащие во внутреннем гидрофобном пространстве легкоокисляемые фосфолипиды и контактирующие с высокими концентрациями кислорода. Это демонстрируется ранним развитием деструкции эластических волокон. Экзо- и эндогенные периоды срыва ингибирования свободнорадикального окисления включают перекисные механизмы атерогенеза. Каждый такой период оставляет «след» в стенке артерий. Фибропластические процессы и накопление коллагена являются следствием индуцируемого продуктами свободнорадикального окисления образования «сшивок» и клеточной реакции на накопление перекисей липидов [6].

Изменение состава и вязкости липидов мембран при развитии ПОЛ и действии антиоксидантов важно в связи с тем, что чувствительность нейрогормональных рецепторов, а также активность ферментов существенно зависят от состояния липидной фазы мембран [73]. Работа таких ферментов, как аденилатциклаза, ДНК-полимераза, K, Na-зависимая АТФаза, кислая фосфатаза, Ca, Mg-зависимая АТФаза, холинэстераза, фосфолипаза A_2, находится в зависимости от количества того или другого липида — эффектора, общей текучести липидов, активности ПОЛ [28, 59, 62]. В результате развивающихся нарушений изменяется проницаемость клеточных мембран для ионов кальция, а накопление их внутри клеток ведет к повреждению последних. При этом в мембранах формируются кальциевые каналы двух типов: в бислойных участках образуются «пассивные» каналы (так называемые «перекисные кластеры»), а в липопротеидном комплексе Ca^{2+}-насоса — «активные» каналы, зависящие от функционального состояния Ca^{2+}-АТФазы [16, 19, 79]. Состояние мембран определяет не только скорость тех или иных ферментных реакций, но и чувствительность клеток к гормональной и нервной регуляции. Эти данные позволяют предположить, что продукты ПОЛ способны в значительной степени изменять функциональное состояние возбудимых тканей, в том числе и гладких мышц сосудистой стенки [1].

Действительно, М. В. Биленко и Т. Д. Чуракова [2] в опытах на сосудах изолированного уха кролика установили, что первичные и вторичные продукты перекисного окисления фосфолипидов оказывают выраженное вазоконстрикторное действие. Авторы высказывают предположение, что действие продуктов ПОЛ на гладкие мышцы сосудистой стенки опосредуется или их влиянием на рецепторный аппарат гладкомышечных клеток, или прямым действием на структуру и барьерные свойства клеточных и субклеточных мембран, ответственных за транспорт кальция, от концентрации которого в саркоплазме зависят процессы сокращения — расслабления мышечного волокна.

В высоких концентрациях продукты ПОЛ оказывают вазоконстрикторное действие, ингибируют способность эндотелия кровеносных капилляров синтезировать простагландины (простациклин I_2), в результате чего нарушается равновесие между эндотелиальной выстилкой кровеносных капилляров, плазмой и форменными элементами крови [11, 17]. Перекиси жирных кислот, особенно полученные из арахидоновой кислоты (простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены), чрезвычайно важны при многих патологических процессах, в том числе при СД [17, 41, 72], так как активация процессов ПОЛ и снижение антиокислительной активности способствует нарушению сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического звеньев гемостаза и повышению агрегации форменных элементов крови [8, 11, 45, 48, 54].

Накопление продуктов ПОЛ приводит к уменьшению деформируемости и ускоренному старению эритроцитов, увеличению вязкости крови, что в совокупности способствует утолщению базальной мембраны сосудистой стенки, замедлению кровотока на уровне мелких и средних сосудов, нарушению реологических свойств крови, ухудшению микроциркуляции [18, 40, 48, 67, 68, 77].

Возникновение необратимых агрегатов эритроцитов ведет к нарастанию выведения углекислого газа, что способствует разрушению эритроцитов и выбросу в кровоток факторов свертываемости, которые наряду с тромбоцитарным звеном гемостаза усиливают коагуляционную способность крови при СД [23, 26, 38, 57].

Увеличение перекисного гемолиза эритроцитов у больных инсулиннезависимым СД, с одной стороны, нарушает транспортную функцию эритроцитов, вызывает гипоксию тканей и таким образом усиливает повреждение сосудистой стенки, с другой стороны, при гемолизе образуются вазоактивные вещества, способствующие спазму сосудов [25].

Повышенное содержание липидов сыворотки крови, изменение вязкоэластических свойств эритроцитов, уменьшение их проницаемости приводят к изменению диссоциации окси-

гемоглобина, что вместе с отложением гликопротеидов в базальной мембране обусловливает затруднение диффузии кислорода на участке мембрана эритроцита — плазма — стенка капилляра — ткань и развитие тканевой гипоксии [9]; последняя является одним из важнейших механизмов формирования сосудистых поражений [7, 42, 64].

Приведенные доказательства отрицательного влияния повышенной интенсивности ПОЛ на состояние сосудистой системы больных СД определяют необходимость поиска путей усиления антиоксидантной защиты организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Берштейн С. А., Гуревич М. И., Соловьев А. И.* Дефицит кислорода и сосудистый тонус.— Киев, 1984.
2. *Биленко М. В., Чуракова Т. Д.* // Бюл. экспер. биол.— 1982.— Т. 94, № 7.— С. 22—25.
3. *Биленко М. В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов.— М., 1989.
4. *Вахрушева Л. Л., Князев Ю. А., Сергеева Н. А.* и др. // Пробл. эндокринол.— 1989.— Т. 35, № 1.— С. 22—25.
5. *Верболович В. П., Подгорный Ю. К., Подгорная Л. М.* // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки.— 1989.— № 1 — С. 27—33.
6. *Воскресенский О. Н.* // Кардиология.— 1981.— Т. 21, № 6.— С. 118—123.
7. *Галенок В. А., Диккер В. Е.* // Тер. арх.— 1990.— Т. 62, № 12.— С. 87—90.
8. *Геныk С. Н., Шевчук В. С., Пидуфалый В. Р., Карась Г. М.* // Врач. дело.— 1989.— № 2.— С. 1—5.
9. *Диккер В. Е., Галенок В. А.* // Тер. арх.— 1986.— Т. 58, № 6.— С. 105—110.
10. *Долина О. А., Галеев Ф. С., Фархутдинов Р. Р.* // Анест. и реаниматол.— 1987.— № 5.— С. 71—75.
11. *Ефимов А. С., Плешанов Е. В., Гогина И. Ф.* // Пробл. эндокринол.— 1988.— Т. 34, № 2.— С. 13—15.
12. *Ефимов А. С.* Диабетические ангиопатии.— М., 1989.
13. *Зелинский Б. А., Власенко М. В.* // Пробл. эндокринол.— 1990.— Т. 36, № 1.— С. 37—40.
14. *Иванов В. В., Луста И. В., Сатрихина Т. Н., Удинцев Н. А.* // Там же.— № 2.— С. 77—80.
15. *Исрафилова Н. М., Юсубова А. А.* // Метаболические факторы риска при эндокринопатиях у детей / Под ред. Ю. А. Князева.— М., 1988.— С. 25—27.
16. *Каган В. Е., Савов В. М., Диденко В. В.* и др. // Бюл. экспер. биол.— 1983.— Т. 95, № 4.— С. 46—48.
17. *Калмыкова В. И., Захарова Е. В., Рахимова Д. З.* // Сахарный диабет: (Новое в патогенезе, диагностике, лечении) / Под ред. В. В. Трусова.— Горький, 1987.— С. 56—60.
18. *Касимова Г. М., Мирталипов Д. Т., Абидов А. А.* и др. // Вопр. мед. химии.— 1989.— Т. 35, № 3.— С. 42—47.
19. *Красиков С. И., Боев В. М., Синюков А. П., Твердохлеб В. П.* // Процессы биоэнергетики и структурно-функциональные свойства биологических мембран в норме и в условиях патологии.— Саратов, 1988.— С. 125—131.
20. *Литвиненко Л. А.* // Пробл. эндокринол.— 1991.— Т. 37, № 3.— С. 6—8.
21. *Мажуль Л. М.* // Вопр. мед. химии.— 1987.— Вып. 2.— С. 41—44.
22. *Мажуль Л. М., Якубовский С. М., Самбурский С. С., Егуткин Г. Г.* // Пробл. эндокринол.— 1989.— № 4.— С. 61—64.
23. *Максимова О. В., Солун М. Н.* // Мед. реф. журн. XX.— 1988.— № 2.— С. 11—12.
24. *Мамедгасанов Р. М.* Ранние стадии диабетических ангиопатий нижних конечностей: (Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1989.
25. *Мамедгасанов Р. М., Рахмани С. А.* // Пробл. эндокринол.— 1989.— Т. 35, № 1.— С. 19—21.
26. *Мамедгасанов Р. М., Мазовецкий А. Г., Перелыгина А. А.* и др. // Там же.— 1991.— Т. 37, № 3.— С. 31—34.
27. *Мехтиева З. С.* Диабетическая нефроангиопатия, диагностические критерии и лечение в современном аспекте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Баку, 1989.
28. *Нелаева А. А., Кашуба Э. А., Кардаков Ю. И.* // Пробл. эндокринол.— 1990.— Т. 36, № 5.— С. 24—28.
29. *Окороков А. Н.* // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов.— Ташкент, 1989.— С. 292—293.
30. *Сальникова Л. А., Мусатова Н. В.* // Пробл. эндокринол.— 1990.— Т. 36, № 2.— С. 32—34.
31. *Сальникова Л. А., Мусатова Н. В., Лопатина Н. И.* // Вопр. мед. химии.— 1990.— Т. 36, № 1.— С. 39—41
32. *Старосельцева Л. К., Косилова Е. С., Смурова Т. Ф.* и др. // Пробл. эндокринол.— 1986.— Т. 32, № 1.— С. 19—22.
33. *Хачатрян Э. С.* // Журн. эксперим. и клин. мед.— 1984.— Т. 24, № 4.— С. 371—378.
34. *Холодова Е. А., Мохорт Т. В.* // Пробл. эндокринол.— 1986.— Т. 32, № 4.— С. 55—59.
35. *Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.* Микроциркуляция.— М., 1984.
36. *Шатилина Л. В., Быкова Н. О., Борисенко Л. В.* и др. // Кардиология.— 1989.— Т. 29, № 2.— С. 45—49.
37. *Юсубова А. М., Садых-Заде Х. С., Алекперова Г. А.* и др. // Педиатрия.— 1989.— № 5.— С. 111—112.
38. *Attali J. R., Valensi P.* // Diabete et Metab.— 1990.— Vol. 16, N 1.— P. 1—6.
39. *Brand F. N., Abbott R. D., Kannel W. B.* // Diabetes.— 1989.— Vol. 38, N 4.— P. 504—509.
40. *Caimi G.* // Horm. Metab. Res.— 1983 — Vol. 15, N 10. P. 467—470.
41. *Clavel J. P., Emerit J., Thuillier A.* // Path.-Biol.— 1985.— Vol. 33, N 1.— P. 61—69.
42. *Ditzel J., Standl E.* // Acta med. scand.— 1975.— Vol. 578 — P. 49—58.
43. *Dobretsov G. E., Borschevskaya T. A., Petrov V. A.* et al. // FEBS Lett.— 1977.— Vol. 84, N 1.— P. 125—128.
44. *Dorman J. S., Laporte R. E., Kuller L. H.* et al. // Diabetes.— 1984.— Vol. 33, N 3.— P. 271—276.
45. *Ernst E.* // Münch. Med. Wschr.— 1982.— Bd 124, N 19.— S. 473.
46. *Flatt P. R., Shibier O., Joannides C.* et al. // Exp. clin. Endocr.— 1989.— Vol. 93, N 2—3.— P. 193—202.
47. *Frenzel H., Refschneidel G.* // Therapiewichoche.— 1983.— Bd. 33, N 6.— S. 2228—2230; 2235—2237.
48. *Goeble K. M., Lanser K. G.* // Biomed. biochim. Acta.— 1983.— Vol. 42, N 11—12.— P. 102—106.
49. *Hägglöf B., Marklund S. L., Holmgren G.* // Acta endcr. (Kbh).— 1983.— Vol. 102.— P. 235—239.
50. *Harman D.* // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1981.— Vol. 78.— P. 7124—7128.
51. *Hiramatsu K., Arimori S.* // Diabetes.— 1988.— Vol. 37, N 6.— P. 832—837.
52. *Hubel C. A., Griggs K. C., McLaughlin M. K.* // Amer. J. Physiol.— 1989.— Vol. 256, N 6, Pt 2 — P. H1539—H1545.
53. *Jain S. K., McVie R., Duett J.* et al. // Diabetes.— 1989.— Vol. 38, N 12.— P. 1539—1543.
54. *Janke H. U.* Thrombozytenfunktion bei diabetischer Angiopathologie.— Stuttgart; New York, 1983.
55. *Jenkinson S. J., Lawrence R. A., Tucker W. J.* // Amer. Rev resp. Dis.— 1984.— Vol. 130, N 2.— P. 302—304.
56. *Johnston R. B., Rabst M. J., Sasada M.* Biological and Clinical Aspects of Superoxide and Superoxide Dismutase.— New York, 1980.— P. 211—221.
57. *Jones R. L., Peterson C. M.* // Amer. J. Med.— 1981.— Vol. 70, N 2.— P. 339—352.
58. *Keisari Y., Pick E.* // Biochemical Characterization of Lymphokines / Eds A. L. de-Weck et al.— New York, 1980.— P. 113—121.
59. *Laila Ph., Thomas G., Jayanthi Bai N.* et al. // Curr. Sci.— 1977.— Vol. 46, N 19.— P. 664—666.
60. *Lipkin E. W., Teller D. C., De Haen C.* // Biochemistry.— 1983.— Vol. 22.— P. 792—799.
61. *Loeper J., Goy J., Emerit J.* // Bull. Acad. nat. Med. (Paris).— 1984.— Vol. 168, N 1—2.— P. 91—97.
62. *Lubin B., Chire D.* // Pediat. Res.— 1982.— Vol. 16, N 11.— P. 928—932.
63. *Marklund S. L.* // Biochem. J.— 1984.— Vol. 202.— P. 269—272.
64. *Martins-Silva J., Levy-Craz F., Freitas J. P.* et al. // Acta diabetol. lat.— 1984.— Vol. 21, N 2.— P. 133—138.
65. *Matkovics B., Vagra Sz. J., Szabo L., Witas H.* // Horm. Metab. Res.— 1982.— Vol. 14.— P. 77—79.
66. *Michelson A. M., Puget K., Durosay A.* et al. Biochemical and Medical Aspects of Active Oxygen.— Baltimore, 1977.
67. *McMillan D. E., Utteback N. G., Puma J. L.* // Diabetes.— 1978.— Vol. 27, N 9.— P. 895—901.
68. *McMillan D. E.* // Diabetologia.— 1983.— Vol. 24, N 5.— P. 308—310.
69. *Muchmore D. B., Littes S. A., De Haen C.* // Ibid.— 1982.— Vol. 21.— P. 3886—3892.
70. *Nath N., Chari S. N., Rathi A. B.* // Diabetes.— 1984.— Vol. 33, N 6.— P. 586—589.
71. *Oberley L. W.* // Free Radical Med.— 1988.— Vol. 5, N 2.— P. 113—124.

72. *Pieper G. M.* // Cardiovasc. Res.— 1988.— Vol. 22, N 12.— P. 916—926.
73. *Pfeffer S. R., Swislocki N. Y.* // Mech Ageing Develop.— 1982.— Vol. 18, N 4.— P. 355—367.
74. *Pottathil R., Chandrabose K. A., Cuatrecasas P., Lang D. J.* // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1981.— Vol. 78.— P. 3343—3347.
75. *Schuch J., Fairclough G. F., Hashemeyer R. H* // Ibid.— 1978.— Vol. 75, N 7 — P. 3173—3177.
76. *Therond B.* // Biologiste.— 1988.— Vol. 22.— P. 97/39—102/44.
77. *Tiliman W., Werten A., Lakomik M.* // Klin. Wschr.— 1984.— Bd 62, N 23 — S. 1136—1139.
78. *Uzel N., Sivas A., Uysal M.* et al. // Horm. metab. Res.— 1987 — Vol. 19.— P. 89—90.
79. *Willis R. J.*, // Fed. Proc — 1980.— Vol. 39, N 13.— P. 3134—3137.
80. *Yaguchi Y., Tomino Y., Watanabe S.* et al. // Nephron.— 1990 — Vol. 54, N 4.— P. 68.

Поступила 28.12.91

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» В 1992 г.

Передовые

Бабичев В. Н. Состояние и перспективы нейроэндокринных исследований в физиологии репродуктивной системы 6, 6
Дедов И. И., Анциферов М. Б. Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом (Сообщение 1) 1, 4
Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А., Смирнов Н. П. Эндемический зоб. Проблемы и решения 3, 6

Клиническая эндокринология

Авершина Е. О., Селятицкая В. Г., Мелиди Н. Н., Шорин Ю. П. Гормональная регуляция экскреции натрия почками при лечении голоданием больных ожирением 2, 22
Алиева Т. Д., Самойлова О. Н., Зигизмунд В. А., Подпоренко А. Д., Бабаджанова С. Ю., Зиути М. Г. Концентрация ТТГ в крови новорожденных (по данным скрининг-диагностики врожденного гипотиреоза) 4, 16
Амирова Н. М., Слесаренко С. С., Аликберова Л. Р. Проблемы хирургического лечения тиреоидной патологии у детей 4, 20
Анникова И. И., Бакасов С. С. Состояние вегетативной нервной системы у детей, страдающих сахарным диабетом 4, 32
Атаманова Т. М., Эгарт Ф. М., Добрачева А. Л. О взаимоотношениях между пролактином и системой ренин — альдостерон у больных с различными эндокринными заболеваниями 5, 43
Афонин А. А., Польщикова Л. А., Рымашевская Э. П. Функция щитовидной железы у детей первого года жизни, рожденных матерями с индуцированной парлоделом беременностью 4, 12
Ахмедова Ф. Д., Бабаджанова С. Ю. Иммуногенетический анализ у больных инсулинзависимым сахарным диабетом детей в Узбекистане 4, 31
Бабаджанова С. Ю., Миркамилова М. А., Зиути М. Г., Абдуллаева М. Н. Наблюдение за детьми с преждевременным половым развитием 4, 56
Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Полякова И. А., Князева А. П. Применение липолитического препарата мевакор в терапии больных сахарным диабетом 6, 34
Белозорова Н. И., Иванов Э. Н., Крищенко О. П., Гармаш И. П. Иммунологическая характеристика больных сахарным диабетом детей, находящихся в гимназии-интернате 4, 34
Берковская Т. Н., Бондаренко В. А., Гладкова А. И., Демченко Л. Н., Луценко А. Г. Значение андрогенэстрогенных взаимосвязей в механизме нарушений мужского пубертата 4, 53
Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Дзеранова Л. К., Смирнова Н. Б., Черноголов В. А., Марова Е. И., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Гетерогенность иммунореактивного пролактина при гиперпролактинемии различного генеза 6, 13
Бурая Т. И., Петеркова В. А., Семичева Т. В., Панкова С. С., Алексеева Р. М., Ряпосова О. Б. Ростстимулирующее действие рекомбинантного препарата гормона роста при различных формах низкорослости у детей 4, 12
Вахрушева Л. Л., Беспалова В. А., Кирбасова Н. П. Индуцированные завтраком ритмы прогестерона в оценке тяжести течения сахарного диабета у девушек-подростков 4, 36
Вахрушева Л. Л., Маслов В. А., Пахомов В. И., Князев Ю. А. Применение гипербарической оксигенации при сахарном диабете у подростков 4, 45
Волкова Т. А., Остраускене Д. В., Риселене Г. К. Диабетическая кома у детей: роль консультаций невропатолога 4, 47
Воропаева Л. В., Стеблянко Л. В. Состояние твердых тканей зуба и слизистой оболочки полости рта у детей, страдающих тяжелыми формами сахарного диабета 4, 41
Воропай Т. И., Ведяева Л. В., Трофимова И. В. Годичный опыт применения базисно-болюсного метода введения инсулина 4, 49

Галенок В. А., Ханыкина И. В. Продукты гликозилирования в ранней диагностике и оценке прогноза нарушений углеводного обмена 1, 20
Гармаш И. П., Ойфе В. А. Психосоматические аспекты сахарного диабета у детей школьного возраста 4, 48
Гармаш И. П., Рогачева Г. Н., Крищенко О. П. Наблюдение за детьми, обучающимися в гимназии-интернате 4, 48
Геллер Л. И., Рыбалка Е. Д., Грязнова М. В. Эхо-структура поджелудочной железы. Сопоставление ее с внешнесекреторной панкреатической активностью у больных сахарным диабетом 3, 18
Герасимов Г. А., Гутекунст Р. Сопоставление данных пальпации и ультразвукового обследования при определении размеров щитовидной железы 6, 26
Глухова Т. В., Путякова Л. И., Болотова Н. В. Отдаленный катамнез детей с эндемическим зобом 4, 23
Говорухина Е. М., Петухова Л. В., Оганезова М. В. Клинические варианты и симптоматическое лечение климактерического синдрома 3, 25
Гончаров Н. П., Крылин В. В., Воронцов В. И., Колесникова Г. С. Сравнительная характеристика радиоиммунологического и нензотопного методов гормонального анализа 5, 26
Губанов Н. В., Карманов М. Е., Щербачева Л. Н., Лебедев Н. Б. Осложнения сахарного диабета у детей, болеющих более 7 лет 4, 39
Дедов И. И., Домусчиев И. П., Кураева Т. Л., Колоколова Г. П., Яковлева Д. Б. Вероятность ассоциации между HLA- и DR-антигенами в ядерных семьях больных инсулинзависимым сахарным диабетом 2, 6

Дедов И. И., Цыб А. Ф., Матвиенко Е. Г., Паршин В. С., Марова Е. И., Гончаров Н. П., Петеркова В. А., Кандрор В. И., Семичева Т. В., Бурая Т. И., Мищенко Б. П., Крюкова И. В., Кеда Ю. М., Тюльпаков А. Н. Оценка состояния щитовидной железы у детей из загрязненных радионуклидами районов России (последствия Чернобыльской аварии) 4, 21
Дедов И. И., Горелышева В. А., Романовская Г. А., Смирнова О. М., Филиппов И. К., Санфирова В. М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная ферментативная защита у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом 6, 32
Джавад-заде М. Д., Селимханова Х. Х., Кулиев Ф. А. Нарушения легочной гемодинамики у больных с диабетической нефроангиопатией и их антиоксидантная коррекция 2, 20
Дзеранова Л. К., Макаровская Е. Е., Кирпатовская Л. Е., Смирнова Н. Б., Булатов А. А., Марова Е. И. Вопросы диагностики и лечения микропролактином 5, 22
Дмитриева Е. Н., Мухамедов Т. М., Атабаева Н. М. Состояние детской эндокринологической службы в Республике Узбекистан 4, 59
Древаль А. В., Попова Ю. П., Немая М. А., Яхно В. П.,

Анисимов Ю. В. Возможности прогнозирования динамики массы тела человека 1, 32

Древаль А. В. Формулы для расчета параметра RD в алгоритме статического управления гликемией биостатором 6, 35

Дынник В. А. Частота нарушений функции половой системы у девочек пубертатного возраста, проживающих в городской и сельской местности 4, 51

Еспенбетова М. Ж., Бекбосынова Р. Б., Калимулина А. Ш. Об эндемическом увеличении щитовидной железы у детей Семипалатинской области 4, 23

Зайцева Т. А., Самотесова А. Н., Зырянова М. С., Таранушенко Т. Е. Состояние детской эндокринологической службы в Красноярском крае 4, 57

Зельцер М. Е., Базарбекова Р. Б., Курманова А. К., Нурбекова А. А., Ким Г. Г., Бережная И. М. Изменение длительности ахиллова рефлекса у детей в очаге зобной эндемии 4, 22

Зельцер М. Е., Базарбекова Р. Б., Курманова А. К., Ким Г. Г., Нурбекова А. А., Бабичева Л. К., Нургалиева Р. А. К оценке состояния щитовидной железы у детей в очаге зобной эндемии 4, 27

Земченкова И. Г., Потин В. В., Свечникова Ф. А. Импульсная секреция гонадотропинов у больных с различными формами аменореи 3, 28

Знаменский А. А., Пищулин А. А. Уровень сывороточного тестостерона в диагностике вирилизирующих опухолей яичников 2, 34

Зубцова Т. И., Князев Ю. А. Психологический портрет детей с ожирением и его значимость в процессе реабилитации 4, 57

Ибрагимов Т. К., Пирниязов Ж., Худайбергенова Д. К. Характеристика состояния обмена липидов у подростков, больных сахарным диабетом, в аспекте их предрасположенности к ожирению 4, 37

Ибрагимова Н. Ш., Муртазаева Л. А., Туракулов Я. Х. Сравнительный анализ ритмической секреции СТГ и соматостатина у детей в различные возрастные периоды и при задержке физического развития 4, 11

Иброхимов Г., Каттаев С. К., Жук Л. И. Обмен микроэлементов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом, 4, 34

Ильина И. М., Черкасов И. А., Кулакова Г. С., Шевченко З. Н. Микроальбуминурия у детей, больных сахарным диабетом 4, 31

Илюхин В. Н., Яздовский В. В. Антигены HLA у мальчиков, длительное время страдающих сахарным диабетом 4, 31

Ишанходжаев Т. М., Бортников В. Т., Саатов Т. С., Зайнутдинов Б. Р. Влияние изменений липидного спектра эритроцитов на их функциональные параметры у больных сахарным диабетом 5, 53

Казанавичюс Г. В. Клиническое значение величины, интенсивности окраски и гомогенности ядра тироцита в мазках, полученных во время аспирационной биопсии щитовидной железы 4, 18

Каладзе Н. Н., Чебанова Н. А., Дорошенко Л. К. Дерматоглифика при конституционально-экзогенном ожирении у детей 3, 23

Калинин А. П., Макеев С. А., Тишенина Р. С. УФ-облучение крови в лечении синдрома поликистозных яичников 6, 19

Камилов Ф. И., Рахматуллин И. Г., Субхангулов З. М. Динамика эндемического зоба у детей и подростков Южного Урала 4, 26

Карманов М. Е., Губанов Н. В., Мартынова М. И., Пилютик В. Ф., Лебедев Н. Б. Некоторые эпидемиологические показатели инсулинзависимого сахарного диабета у детей Москвы 4, 29

Касаткина Э. П., Соколовская В. Н., Торицина Л. К. Современные аспекты лечения инсулинзависимого сахарного диабета у детей 4, 42

Касаткина Э. П. Актуальные проблемы гермафродитизма 5, 17

Киктева Р. Н. Особенности течения пубертатного периода у девочек при ожирении 4, 55

Князев Ю. А., Максина А. Г., Микаэлян Н. П., Дайняк Б. А., Петрухин В. А. Изучение методом спинового зонда цитоплазматических мембран при сахарном диабете 4, 33

Козлов Л. В., Агеев В. П., Сизой М. Н., Бескова Н. С., Дедов И. И., Шамхалова М. Ш., Абугова И. А. Изменение уровня комплемента у больных инсулинзависимым сахарным диабетом при интенсифицированной инсулинотерапии 2, 12

Кондакова В. Г., Каточкова И. М., Макаров В. Б., Левит И. Д., Подольский А. В. Организация эндокринологической помощи беременным женщинам и детям в Челябинской области 4, 58

Коноплева Т. Н., Лозовская Л. С. Значение врожденной Коксаки-вирусной инфекции в этиологии инсулинзависимого сахарного диабета у детей 4, 29

Косовский М. И., Каткова С. П., Нугманова Л. Б., Исмаилов С. И., Касымов У. А. О нарушениях толерантности к глюкозе у больных гипотиреозом 2, 26

Котова Г. А., Лившиц Г. Я. О поражении миокарда при гипер- и гипотиреозе 1, 24

Кравец Е. Б., Кондратьева Е. И., Калинина Л. В., Танбаева Т. З. Эффективность иммунокорригирующей терапии у детей, больных сахарным диабетом 4, 46

Кротин П. Н., Гоготадзе И. Н., Соломкина Н. Ю. Коррекция менструальной функции у девочек негормональными методами 4, 56

Крылин В. В., Гончаров Н. П., Беловалова И. М., Осокина И. В. Катехоламины плазмы у детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом 4, 35

Кудряшов В. К., Гоч Е. М., Плохов В. И. Хирургическая тактика при хроническом аутоиммунном тиреоидите 2, 29

Кузнецова Э. С., Кирпатовская Л. Е., Колесникова Г. С., Панкова С. С., Тюльпаков А. Н. Клинико-гормональные показатели у детей с болезнью Иценко—Кушинга после протонотерапии в сочетании с другими методами лечения 4, 13

Куликова Л. В., Тучкина И. А., Бакшеева И. Б. Клинико-гормональные особенности поликистоза яичников у девочек-подростков с гипоталамическим синдромом 4, 54

Кураева Т. Л., Денисов Л. Н., Мач Э. С., Максимова В. П., Губанов Н. В. Ревматические проявления и микроциркуляторные нарушения у детей, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом 4, 40

Кураева Т. Л., Сергеев А. С. Индивидуализация риска развития инсулинзависимого сахарного диабета в семьях с разным количеством больных лиц (популяционно-генетическое исследование) 4, 30

Курбанов Р. Ш., Ибрагимов Т. К. Новые диетические хлебобулочные изделия в лечебном питании детей, больных сахарным диабетом 4, 42

Курбанов Т. Г., Султанова Р. М., Топчибашева С. Д. HLA-система при сахарном диабете у детей Баку 4, 32

Куренева Т. С. Опыт лечения диабетических ангиопатий при сахарном диабете 4, 49

Курмачева Н. А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у девочек с ювенильной струмой 4, 17

Лашене Д., Лашас Л., Урбонайте Б., Беронтене Р. Регистр и мониторинг низкорослости в Литве 4, 59

Левенец С. А. Реакция гипоталамо-гипофизарной системы на введение экзогенных экстрогенов у девочек с задержкой полового развития 4, 52

Левит И. Д. Проблемы аутоиммунного тиреоидита у детей 4, 13

Лисенкова Л. А., Максимова Е. А., Гуляев А. И., Свинарев М. Ю., Глухова Т. В. Структура тиреоидной патологии у детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях 4, 22

Логачев М. Ф., Тананова Г. В., Колесникова М. А., Розанова Г. Н., Ширяева Т. Ю. Метаболическая адаптация детей с СТГ-недостаточностью 4, 10

Логачев М. Ф., Ширяева Т. Ю. Содержание соматомедина С, соматотропина и инсулина при задержке внутриутробного развития 4, 10

Ляйфер А. И., Солун М. Н. Сосудистые осложнения сахарного диабета, возникшего в детском и юношеском возрасте 4, 40

Ляликов С. А., Орехов С. Д., Евец Л. В., Недвецкая В. В., Гаврилик Л. Л. Антропометрические показатели новорожденных и уровень гормонов в различные периоды онтогенеза 1, 30

Максимова В. П. Самоконтроль сахарного диабета у детей 4, 44

Малыгина Е. В., Беловалова И. М., Старкова Н. Т., Старосельцева Л. К., Молитвословова Н. Н. Соотношение С-пептида и инсулина у больных с юношеским диспитуитаризмом при различной клинической симптоматике 2, 17

Метервели Д. С., Микадзе К. Р., Гвахария М. О., Цховребашвили М. Г., Хомерики И. Г., Изашвили Н. Н., Маргвелашвили Н. О., Коплатадзе М. Г., Карсанидзе М. Ш. Состояние щитовидной железы у детей и подростков в различных районах Республики Грузия 4, 25

Минченко Е. Ю., Котова Г. А., Артемова А. М., Бронштейн М. Э., Нефедов С. Б. О диагностике подострого тиреоидита 5, 28

Мухамедов Т. М., Федосеев В. Н., Абдуллаев Б. И., Каттиев С. К., Худайбергенова Д. К. Эндемия зоба у детей и подростков Узбекистана 4, 27

Мухамедов Т. М., Федосеев В. Н. Распространенность крипторхизма в Узбекистане 4, 50

Никитина Л. Д. Половое развитие детей и подростков, больных сахарным диабетом 4, 38

Одуд Е. А., Касаткина Э. П., Древаль А. В. Гликемические индексы углеводсодержащих продуктов у детей, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом 4, 43

Окулов А. Б., Негмаджанов Б. Б. Новое в феминизирующей коррекции фенотипа при нарушениях половой дифференцировки у детей и подростков 4, 55

Олейник В. А., Беникова Е. А. Гиперплазия щитовидной железы — норма или патология? 4, 13

Осокина И. В., Дедов И. И., Яздовский В. В., Лебедев Н. Б., Щербачева Л. Н., Мошнина М. А. Иммуногенетические особенности инсулинзависимого сахарного диабета в раннем детском возрасте 4, 30

Панькив В. И. Отдаленные результаты лечения больных сахарным диабетом с вторичной резистентностью к сульфаниламидным препаратам 1, 12

Пилипенко В. Н., Беникова Е. А., Эпштейн Е. В. Соматотропная функция гипофиза у больных с генетически детерминированными формами задержки роста 2, 24

Плехова Е. И., Харченко И. В. Особенности обмена катехоламинов и серотонина у мальчиков-подростков с задержкой полового развития 4, 54

Подольский А. В. Аутоиммунный тиреоидит у детей и подростков: диагностика, методы лечения, результаты 4, 15

Попова В. А., Осташевская М. И., Кожин А. А. Применение гелий-неонового лазера в комплексном лечении сахарного диабета у детей 4, 44

Пронина Т. С. Циркадианные и инфрадианные ритмы экскреции тестостерона и альдостерона у детей 5, 38

Пузикова О. З., Велигуров О. И. Психофизиологические характеристики при сахарном диабете в детском возрасте 4, 33

Путякова Л. И., Болотова Н. В., Лисенкова Л. А., Глухова Т. В. Состояние здоровья детей и функциональная активность щитовидной железы в эндемичной по зобу местности 4, 25

Рахимова Г. Н., Акбаров З. С., Туракулов Я. Х. Определение времени возникновения сахарного диабета по уровню гликированного кератина в волосах 3, 21

Рахимова Г. Н., Акбаров З. С., Джумаева С. В. Гликированный кератин волос при нарушенной толерантности к глюкозе 4, 35

Рахматуллин И. Г. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы у детей в очаге зобной эндемии 4, 28

Роганова Г. Н., Гармаш И. П., Очеретенко В. Д. Методика преподавания в школе самоконтроля сахарного диабета 1 типа 4, 47

Рожинская Л. Я., Марова Е. И., Дзеранова Л. К., Рассохин Б. М., Пуртова Г. С., Гончаров Н. П., Мищенко Б. П., Иловайская И. А. Состояние костной ткани у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом 6, 17

Романчишен А. Ф., Романчишена Е. С. Хирургическая тактика лечения заболеваний щитовидной железы с онкологических позиций 6, 27

Рябчун М. В., Агейкин В. А. Аутоиммунные процессы при заболеваниях щитовидной железы у детей 4, 15

Ряпосова О. Б., Петеркова В. А., Семичева Т. В., Гончаров Н. П., Алексеева Р. М. Различные варианты течения пубертатного периода у девочек с врожденным гипотиреозом 4, 17

Савельева В. Н., Таранушенко Т. Е., Зайцева Т. А., Гуськова Е. В. Эндемический зоб у детей Красноярского края 4, 24

Севостьянова Т. Ю., Шапиро Н. А., Камнева Т. Н., Смольянинова Н. В., Бондаренко В. О. Иммуноморфологические параллели при хроническом аутоиммунном тиреоидите 4, 14

Семичева Т. В., Панкова С. С., Петеркова В. А., Гончаров Н. П., Бурая Т. И., Коледова Е. Б. Особенности регуляции ростовой функции и оптимизация процессов роста у больных с синдромом Шерешевского — Тернера 4, 9

Славнов В. Н., Марков В. В., Рудиченко В. М., Лучицкий Е. В., Олейник В. А. О состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома 2, 31

Соколовская В. Н. Гиперплазия щитовидной железы у подростков в неэндемичных регионах 4, 28

Солун М. Н., Родионова Т. И. Возрастные особенности возникновения и течения диабетического кетоацидоза 5, 30

Соплякова Н. Г. Уровень общего йода, его гормональных и негормональных фракций в сыворотке крови, слюне и моче у детей с диффузным нетоксическим увеличением щитовидной железы 4, 18

Старостина Е. Г., Лобанова А. М., Магомедова А. К. Взаимосвязь утилизации глюкозы тканями и остаточной секреции инсулина и их роль в генезе гипергликемии при сахарном диабете 1 типа 3, 15

Старых Э. Ф., Полилей С. М., Старшов Ю. В., Шик А. А. Метод непрерывного обучения детской эндокринологии студентов-педиатров 4, 60

Стулий Л. А., Филиппова Н. В., Никитина Л. Д., Колодяжная Н. Б., Зуева А. В., Чумак С. А., Юдченко О. И., Гармаш И. П. Состояние здоровья детей и подростков, обучающихся в гимназии-интернате для больных сахарным диабетом 4, 49

Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Предикторы инсулиннезависимого сахарного диабета 1, 14

Таранушенко Т. Е., Тыртышникова Н. Н., Иванова Э. И., Савельева В. Н. Опыт электролечения с преднизолоном при аутоиммунном тиреоидите у детей 4, 19

Трофименко Е. В., Спиричев В. Б., Дронова В. И., Трофименко Л. С., Знаменская А. А. Клинико-биохимические исследования витаминного обмена у детей, больных сахарным диабетом 4, 38

Трофименко Л. С., Спиричев В. Б., Дронова В. И., Трофименко Е. В., Пилютик В. П., Мартынова М. И., Корнюшин М. А., Титова В. И. Диетическая коррекция нарушений витаминного обмена у больных сахарным диабетом детей 4, 43

Туракулов Я. Х., Муртазаева Л. А., Жукова Л. А. Взаимоотношения β-эндорфина и тиреоидного статуса у больных с нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома пубертатного периода 4, 11

Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Позняк Т. И., Киселева Е. В. Показатели ненасыщенности липидов сыворотки крови при сахарном диабете у детей 4, 37

Узбекова Н. Р., Беловалова И. М., Старосельцева Л. К. Раннее развитие диабетической микроангиопатии у больных с впервые выявленным сахарным диабетом молодого возраста 1, 23

Федотов В. П., Садовникова Н. В., Чернушкина А. В. Инсулинотропные факторы в норме и при патологии 5, 12

Филиппова Н. В. Особенности роста, развития и состояния здоровья детей и подростков с гиперплазией щитовидной железы 4, 15

Фофанова О. В., Артемова А. М., Кузнецова Э. С. Ультразвуковое исследование в оценке лечения девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников 4, 53

Хаитов Р. М., Дедов И. И., Брыкова С. В., Смирнова О. М., Есенин В. И., Андреев В. Н., Никонова Т. В., Киреева А. П., Гудима Г. О., Алексеев Л. П., Злобина Е. Н. Динамика нарушений показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных инсулинзависимым сахарным диабетом 2, 8

Холодова Е. А., Федорова Л. П. Распространенность эндемического зоба в Беларуси 6, 30

Чуваков Г. И., Чувакова О. А. Психологические аспекты обучения детей, больных сахарным диабетом, самоконтролю заболевания 4, 16

Чувилина Е. Г. Эффективность лечения хронического аутоиммунного тиреоидита у детей (по данным катамнеза) 4, 19

Шилин Д. Е. Частота, причины и исходы поздно выявленной первичной аменореи 4, 51

Шилин Д. Е., Мельниченко Г. А. Трудности диагностики и лечения бесплодия, вызванного сочетанием микропролактиномы с поликистозом яичников 6, 21

Шишко П. И., Садыкова Р. Е., Ковалев П. А., Гончаров Б. В. Инсулиноподобный фактор роста I у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом 1, 17

Шраер Т. И., Розина Н. С. Отдаленные результаты депортализации поджелудочного кровооттока и место ее в комплексном лечении сахарного диабета 5, 49

Щербачева Л. Н., Осокина И. В. Опыт применения инсулина хумулин М1 у детей раннего возраста 4, 45

Эпштейн Е. В., Ефимов А. С., Зубкова С. Т., Булат О. В. Предсердный натрийуретический пептид при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2, 15

Эпштейн Е. В., Олейник В. А., Тронько Н. Д. Возможные поражения щитовидной железы у детей, подвергшихся

воздействию радионуклидов йода в результате аварии на Чернобыльской АЭС 4, 21
Яковлев В. А., Шустов С. Б. Состояние эндокринной и сердечно-сосудистой систем у больных СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза 1, 27
Якубова З. Х. Клинические проявления диабетической гепатопатии и ее прогноз на фоне дифференцированной инсулинотерапии у детей 4, 39

Заметки из практики

Зыкова Т. А., Шевченко Е. В., Бражникова Л. А. Случай смерти от неврогенной анорексии 2, 36
Кириллов Ю. Б., Ухов Ю. И., Аристархов В. Г., Страхов Е. В., Бирюков С. В. Гигантская хемодектома с гипогликемическим синдромом 2, 37
Куницына М. А. Случай инсуломы у мальчика 14 лет 3, 30

В помощь практическому врачу

Дедов И. И., Молитвословова Н. Н. Алгоритм диагностики и лечения акромегалии 2, 44
Марова Е. И., Рожинская Л. Я., Бельченко Л. В. Алгоритм диагностики и лечения болезни Иценко — Кушинга 1, 39
Рекомендации по контролю за заболеваниями, вызванными дефицитом йода. Методы оценки йоддефицитных состояний 3, 35
Серпуховитин С. Ю. Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита (Лекция) 1, 37
Шилин Д. Е. Синдром гиперандрогении: вопросы клинической терминологии и семиотики (Лекция) 2, 39
Шилин Д. Е. Синдром гиперандрогении: принципы построения рабочей классификации (Лекция) 3, 31
Шилин Д. Е. Синдром гиперандрогении: дифференциально-диагностические подходы и критерии диагноза (Лекция) 6, 39

Обучение самоконтролю больных с хроническими эндокринными заболеваниями

Казей Н. С., Грановская-Цветкова А. М. Пероральная терапия больных сахарным диабетом II типа 2, 46
Касаткина Э. П. Роль физических упражнений в компенсации сахарного диабета 1, 42
Касаткина Э. П., Соколовская В. Н. Алкоголь и сахарный диабет 4, 60

Экспериментальная эндокринология

Агаев Б. А., Велиханова Д. М., Гаджиев А. Н. Модель сахарного диабета у собак: комбинация резекции поджелудочной железы с внутриартериальным введением аллоксана 3, 46

Акмаев И. Г., Калимуллина Л. Б. Миндалевидный комплекс в половой дифференциации мозга 5, 5

Бабичев В. Н., Адамская Е. И., Перышкова Т. А. Механизмы, контролирующие избирательное освобождение фолликулостимулирующего гормона 5, 9

Бобырев В. Н., Почерняева В. Ф., Думенко И. Л., Бобырева Л. Н. Свободнорадикальные процессы в патогенезе аллоксанового диабета 6, 55
Васильев Н. В., Зобнина М. Н., Тихонова Н. М. Функциональная морфология щитовидной железы в условиях первичного иммунодефицита 2, 52
Гацко Г. Г., Гулько В. В. Влияние экспериментальной гипер- и гипоинсулинемии на уровень холестерина липопротеидов при старении у крыс 1, 50
Гончарова Н. Д., Белова Е. Г., Горлушкин В. М. Эффекты хронического введения сурфагона на секрецию лютеинизирующего гормона и морфофункциональное состояние семенников у павианов гамадрилов 1, 55
Гудошников В. И., Федотов В. П. Повышенная чувствительность гипофизарных клеток неонатальных крысят к кортикостероидам 1, 61
Ельцева Т. В., Адамская Е. И., Перышкова Т. А., Бабичев В. Н. Нарушение нейроэндокринной регуляции полового поведения самцов крыс со стрептозотоциновым диабетом 6, 46
Ковтун И. В., Цуркан М. В., Смирнова О. В., Розен В. Б. Особенности формирования, экспрессии и передачи базисной генетической и андрогенной программы уровня особого эстрогенсвязывающего белка в гепатоцитах половозрелых самок крыс в эксперименте 3, 36
Коденцова В. М., Садыкова Р. Е., Древаль А. В., Вржесинская О. А., Сокольников А. А., Бекетова Н. А., Спиричев В. Б. Влияние уровня белка в рационе крыс на обмен водорастворимых витаминов при стрептозотоциновом диабете 6, 53
Красноперов Р. А., Глумова В. А., Трусов В. В., Рящиков С. Н., Волкова С. И., Абрамова Л. Г., Павлов А. В. Морфофункциональные изменения щитовидной железы при различных вариантах хронического экспериментального стресса 3, 38
Кресюн В. И., Рожковский Я. В. Особенности влияния психотропных средств на структурно-функциональное состояние надпочечников интактных и стрессированных животных 3, 41
Кришталь Н. В. Влияние простагландина E_2 на ионорегулирующую и кислотовыделительную функции почек 2, 56
Павлов А. В., Миро Т. Л. Влияние новодрина и обзидана на секреторную активность тканевых базофилов щитовидной и околощитовидных желез 2, 54
Пушкарев В. М., Тронько Н. Д. Влияние хлорпромазина на K^+-зависимую регуляцию биосинтеза альдостерона в коре надпочечников морских свинок 5, 45
Сергеев В. Г., Акмаев И. Г. Исследование нейронов клеточных популяций ядер солитарного тракта у крыс разного пола 3, 49
Смирнова И. О., Валуева И. М., Киселев В. И., Павлова О. М., Титов М. И., Буренин И. С. Экспериментальные подходы к лечению аденомы предстательной железы аналогом люлиберина сурфагоном 1, 52
Ташмухамедова М. А., Мухина О. А., Сыров В. Н., Хушбактова З. А., Каткова С. П., Косовский М. И. Изучение гипогликемической активности бициклических дитерпеноидов клероданового ряда в сравнении с адебитом и манинилом 1, 48
Туракулов Я. Х., Ташходжаева Т. П., Лягинская А. М., Артыкбаева Г. М., Гегеле Т. В., Кулимбетов М. Т. Участие печени в оптимизации тиреоидного статуса у крыс при гипотиреозе, вызванном облучением 2, 49
Туракулов Я. Х., Далимова С. Н., Камалиева И. Р. Участие цитоплазматических белков в процессе стимуляции тироксином фосфорилирования белков печени и головного мозга крыс 6, 50
Умарова Г. Д., Адылова А. Т., Ермаков Г. Н., Атаханова Б. А. Фосфолипиды ядер печени крыс с различным тиреоидным статусом 3, 44
Хоха А. М., Дорошкевич Н. А., Воронов П. П., Анцулевич С. Н., Кашко М. Ф. Уровень кортикостерона в семенниках крыс при различной функциональной активности надпочечников 1, 59
Худавердян Д. Н., Асратян А. А., Владимиров С. В., Свищев А. В. Морфофункциональное состояние супраоптико-нейрогипофизарной системы крыс при гипопаратиреозе 1, 64
Шостак И. Н., Тронько Н. Д., Зурнаджи Ю. Н., Пастер И. П. Изучение морфофункциональных свойств культивируемых тироцитов новорожденных поросят с целью определения возможности их применения для компенсации гипофункции щитовидной железы 5, 33

Обзоры

Дегтярь В. Г. Образование и роль 5α-восстановленных андрогенов у человека 3, 55
Козлов Л. В., Дедов И. И., Шамхалова М. Ш., Абугова И. А. Система комплемента человека и сахарный диабет 6, 57
Миддлсворт Ван Л. Йоддефицитные состояния и рак щитовидной железы 5, 56
Назаров А. Н., Герасимов Г. А. Состояние зобной эндемии в СССР 2, 58
Пронин В. С. История изучения сахарного диабета 3, 50

Рецензии

Бабичев В. Н. В. Б. Розен, Г. Д. Матарадзе, О. В. Смирнова, А. Н. Смирнов. Половая дифференцировка функций печени 5, 59
Воложин С. И. Б. М. Газетов, А. П. Калинин. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом 3, 60

Хроника

Акмаев И. Г. Симпозиум «Нейробиологические аспекты современной эндокринологии» (16—18 декабря, 1991 г., Москва) 6, 60

Аметов А. С., Мазовецкий А. Г. Помощь больным диабетом и исследования в Европе. Внедрение Сент-Винсентской декларации для улучшения помощи больным диабетом. II совещание ВОЗ/МДФ в Европе. 9—11 марта 1992 г., Будапешт 5, 60
Герасимов Г. А. О международном симпозиуме «Ликвидация заболеваний, связанных с дефицитом йода» 3, 61
Калинин А. П. Всероссийский симпозиум «Хирургия надпочечников» 6, 62
Курбанов Т. Г. 1991 — Национальный диабетологический конгресс Турции 3, 61
Панков Ю. А. Проблемы молекулярной биологии на 14-м конгрессе Международной федерации диабета, Вашингтон (США), июнь 1991 г. 2, 61
Юрьева Н. П. Пленум Российской ассоциации эндокринологов 6, 61

Юбилей

Б. В. Алешин (к 90-летию со дня рождения) 2, 63
А. И. Робу (к 60-летию с дня рождения) 5, 62

Некрологи

Памяти В. Б. Розена 6, 63
Памяти С. Г. Генеса 4, 62

Адрес редакции журнала:

117819 Москва, ГСП-7
Научный проезд, 6
Издательство «Медицина»
Тел. 120-40-33

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*

Редактор *Л. П. Поленова*
Технический редактор *Л. В. Зюкина*

Художественный редактор *Н. И. Корунова*
Корректор *А. Д. Абрамова*

Сдано в набор 14.12.92. Подписано в печать 26.01.93. Формат 60×88¹/₈. Печать офсетная. Усл. печ. л. 7,84. Усл. кр. отт. 8,59. Уч. изд. л 9,53. Тираж 2926. Заказ 42.

Ордена Трудового Красного Знамени
Издательство «Медицина» Москва 101000. Петроверигский пер. 6/8
Набрано на ордена Трудового Красного Знамени
Чеховском полиграфическом комбинате
Министерства печати и информации Российской Федерации
142300, г. Чехов Московской области
Отпечатано в Подольском филиале
142110, г. Подольск ул. Кирова, 25

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ПРЕДЛАГАЕТ

РУКОВОДИТЕЛЯМ ПРЕДПРИЯТИЙ ЛЮБЫХ ФОРМ СОБСТВЕННОСТИ
НА ДОГОВОРНОЙ ОСНОВЕ И ЧАСТНЫМ ЛИЦАМ

**ДИАГНОСТИКУ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКУ
ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

— **это единственный специализированный лечебно-диагностический комплекс СНГ с высочайшим уровнем диагностики и лечения всех эндокринных заболеваний;**
— **объединяет ведущих клиницистов эндокринологов, высококвалифицированных специалистов, стажировавшихся в крупнейших медицинских центрах мира, известен и пользуется авторитетом в странах Западной Европы и США;**
— **располагает всеми современными методами инструментальной и лабораторной диагностики, включая радиоиммунный и иммуноферментный гормональный анализ, компьютерную МР-томографию; обеспечивает высококвалифицированные консультации больных уникальными специалистами эндокринологами: терапевтами, диабетологами, хирургами, офтальмологами, невропатологами, гинекологами, сексопатологами, стоматологами, педиатрами, располагает комфортными условиями для пребывания больных в стационаре.**

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОБЕСПЕЧИТ:

— *лечение сахарного диабета I и II типов;*
— *подбор индивидуальной сбалансированной диеты;*
— *подбор адекватной дозы инсулина интенсифицированным методом и компенсацию заболевания;*
— *предотвращение развития и прогрессирования осложнений диабета — поражений почек, сетчатки глаза, гангрены, ишемической болезни сердца и других.*

«Школа больных сахарным диабетом» по программе 5-дневного обучения, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, научит в домашних условиях поддерживать компенсацию диабета, сохранять работоспособность и высокий уровень качества жизни.

По специальным программам в Центре проводится повышение квалификации медицинских работников в области эндокринологии.

Специалисты Центра осуществляют комплексное терапевтическое и хирургическое лечение всех видов болезней щитовидной железы, околощитовидных желез, надпочечников, гипоталамо-гипофизарных заболеваний, гипертонии эндокринного происхождения, нарушений соматического развития (карликовость, гигантизм), эндокринного ожирения, эндокринных форм бесплодия у женщин и мужчин, импотенции у мужчин, гермафродитизма, транссексуализма. Высококлассные хирурги-гинекологи произведут коррекцию пола.

На базе Центра создано малое медицинское предприятие «Эндокринолог».
Ваши заявки и предложения к сотрудничеству направляйте по адресу:
117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11. ЭНЦ РАМН, МП «Эндокринолог».

**На интересующие Вас вопросы Вы можете получить ответ
по тел.: 126-33-33, 124-58-32; факс (095) 3107000**

для индивидуальных подписчиков
индекс 71463
для предприятий и организаций

Глюренорм®

ГЛИКВИДОН

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

Глюренорм оказывает кратковременное действие

Для больного это означает:

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

Поэтому это самое хорошее средство для первичного лечения

Глюренорм практически не выводится из организма через почки

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

Поэтому возможно лечение пациентов и с почечными заболеваниями

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

Форма выпуска:

Boehringer Ingelheim

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