

ISSN 0375-9660

ПРОБЛЕМЫ

ЭНДОКРИНОЛОГИИ

9
1748173

2

Том 39-1993
МОСКВА
МЕДИЦИНА

З П- 48173

Труды

Инженерно-строит.

1993 № 2 Т 39

1994

З П- 48173

1993 № 2

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 39

март — апрель

№ 2

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)
СТАРОСЕЛЫЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)



СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Древал А. В., Высоцкий В. Г., Яцышина Т. А., Плотникова О. А., Тишин Д. П., Аныкина Н. В., Черняк О. И. Возможности непрямой калориметрии в дифференцированной оценке метаболического статуса больных инсулин-независимым сахарным диабетом тучных 4
- Кахновский И. М., Королева Т. В., Захарченко В. Н., Ларионов С. Н. Сравнительная оценка влияния глюренорма и некоторых препаратов сульфонилмочевины на показатели внутрисосудистой микроциркуляции при сахарном диабете II типа 7
- Кузнецов Н. С., Абдель Мохсин Абулела, Нескоромный В. Н. О применении антиоксидантов (α -токоферола ацетата) в лечении сахарного диабета 9
- Гончарь М. Г., Ваврик Ж. М., Дельцова Е. И., Зеленецкий Р. Г. Влияние гипербарической оксигенации на микроциркуляцию, кислородный бюджет и кислотно-щелочное равновесие у больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей 11
- Накамура Т., Сэкино К., Касаи Ф., Ишии М., Кудоо К., Имамура К., Кикучи Х., Такэбэ К. Исследование абсорбции инсулина короткого времени действия, введенного подкожно, у больных сахарным диабетом 14
- Крыстев И., Алексиев Ч., Катранушкова Н., Марина М., Кантарджиев Т., Топов Я. Роль анаэробных микроорганизмов в генезе тиреоидитов и кист щитовидной железы 16
- Берштейн Л. М., Гамаюнова В. Б., Порошина Т. Е., Симонов Н. Н., Гуляев А. В., Леончук А. Д., Дильман В. М. Влияние некоторых фармакологических препаратов на регуляцию секреции гормона роста 18
- Губернаторов Е. Е., Герасимов Г. А., Бершинский В. П., Пивоваров С. А., Орлов К. В. Возрастные особенности дофаминергической регуляции секреции пролактина у мужчин 22
- Комаров Е. К. Особенности гипоталамической моноаминергической регуляции функции коры надпочечников у больных с гиперандрогемией 24
- Окулов А. Б., Негмаджанов Б. Б. Секстрасформационные операции при нарушении органов репродуктивной системы

Заметки из практики

- Осокина Е. А., Вознюк Н. Е. Случай инсулиномы 32
- Обучение самоконтролю больных с хроническими эндокринными заболеваниями
- Матковская А. Н. Роль семьи в профилактике и лечении последствий крипторхизма 33

Экспериментальная эндокринология

- Секретарева Е. В., Проимина Ф. И., Флерова Н. И. Гормональная чувствительность матки крыс после ее химической десимпатизации 37
- Рыжавский Б. Я., Еременко И. Р., Васильева Е. В., Нагорская Н. В. Особенности потомства крыс, подвергнутых односторонней овариэктомии 39
- Безвершенко И. А., Гойдаш М. М. Действие соматотропина и пептидного митогенного фактора на пролиферативную активность тимоцитов 41

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Dreval, A. V., Vysotsky, V. G., Yatsyshina, T. A., Plotnikova, O. A., Tishin, D. P., Anykina, N. V., Chernyak, O. I. Indirect calorimetry in the differential diagnosis of the metabolic status of obese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus 4
- Kakhnovsky, I. M., Koroleva, T. V., Zakharchenko, V. N., Larionov, S. N. Comparative assessment of the effects of glurenorm and some sulfonylurea preparations on microcirculation in type II diabetes mellitus 7
- Kuznetsov, N. S., Abdel Mohson Abulela, Neskormny, V. N. Antioxidants (α -tocopherol acetate) in therapy of diabetes mellitus 9
- Gonchar, M. G., Vavrik, Zh. M., Deltsova, Ye. I., Zelenetsky, R. G. Effect of hyperbaric oxygenation on microcirculation, oxygen budget, and acid-base balance of patients with diabetic angiopathies of the lower limbs 11
- Nakamura, T., Sekino, K., Kasai, F., Ishii, M., Kudoo, K., Imamura, K., Kikuchi, H., Takebe, K. Study of absorption of subcutaneously injected short-acting insulin in diabetes 14
- Krystev, I., Alexiyev, Ch., Katranushkova, N., Marina, M., Kantardzhiyev, T., Topov, Ya. Contribution of anaerobic microorganisms to the genesis of thyroiditis and thyroid cysts 16
- Berstein, L. M., Gamayunova, V. B., Poroshina, T. Ye., Simonov, N. N., Gulyayev, A. V., Leonchuk, A. D., Dilman, V. M. Effects of drugs on growth hormone secretion regulation 18
- Gubernatorov, Ye. Ye., Gherasimov, G. A., Bershinsky, V. P., Pivovarov, S. A., Orlov, K. V. Age-specific features of dopaminergic regulation of prolactin secretion in men 22
- Komarov, Ye. K. The hypothalamic monoaminergic regulation of adrenocortical function in patients with hyperandrogenemia 24
- Okulov, A. B., Negmadjanov, B. B. The reproductive function involvement and sex-transforming surgery

Clinical Notes

- Osokina, Ye. A., Voznyuk, N. Ye. An insulinoma case 32
- Autocontrol Training of Patients with Chronic Endocrine Diseases
- Matkovskaya, A. N. Role of the family in the prevention and treatment of cryptorchidism aftereffects 33

Experimental Endocrinology

- Sekretareva, Ye. V., Proimina, F. I., Flerova, N. I. Rat uterus hormonal sensitivity after chemical desympathization 37
- Ryzhavsky, B. Ya., Yeryomeko, I. R., Vasilyeva, Ye. V., Nagorskaya, N. V. Specific features of the progeny of unilaterally ovariectomized rats 39
- Bezvershenko, I. A., Goidash, M. M. Effects of somatotropin and peptide mitogenic factor on thymocyte proliferative activity 41

<i>Апуховская Л. И., Стефанов М. В., Антоненко Л. В., Омельченко Л. И.</i> Транспорт витамина D ₃ через кишечник и его обмен в печени крыс при аллоксановом диабете	43
<i>Быков В. Л.</i> Морфофункциональный анализ состояния некоторых эндокринных желез при кандидозинфекции	46
<i>Шамсиева Н. К., Хусинов А. А.</i> Активность ферментов нейросекреторных ядер переднего гипоталамуса при воздействии на организм фосфорорганических соединений	49
Обзоры	
<i>Бабичев В. Н., Ельцева Т. В.</i> Витамины и их роль в функционировании репродуктивной системы	51
<i>Шилин Д. Е., Дедов И. И., Григорьева Е. А.</i> Лечебный эффект спиронолактона при синдроме гиперандрогении	55
<i>Махмудов Э. С., Ходжиматов В. А.</i> Обмен глюкозы и зачатие	60
Некролог	
Памяти К. Н. Казеева	63

<i>Apukhovskaya, L. I., Stefanov, M. V., Antonenko, L. V., Omelchenko, L. I.</i> Intestinal transport of vitamin D ₃ and its metabolism in the liver of rats with alloxan-induced diabetes	
<i>Bykov, V. L.</i> Morphofunctional analysis of the status of some endocrine glands in candidiasis	
<i>Shamsiyeva, N. K., Khusinov, A. A.</i> Activities of the anterior hypothalamus neurosecretory nuclear enzymes in exposure to organophosphorus compounds	
Review of Literature	
<i>Babichev, V. N., Yeltseva, T. V.</i> Vitamins and their role in the reproductive system functioning	
<i>Shilin, D. Ye., Dedov, I. I., Grigoryeva, Ye. A.</i> Spironolactone therapeutic effect in the hyperandrogenism syndrome	
<i>Makhmudov, E. S., Khodzimatov, V. A.</i> Glucose metabolism and conception	
Obituary	
In memory of K. N. Kazeyev	

Спонсоры

ЭЛИ ЛИЛЛИ (США)

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ, Вена

Адрес редакции журнала:

117819, Москва ГСП-7

Научный проезд, 6

Издательство «Медицина»

Тел. 120-40-33

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1993

УДК 616.379-008.64-056.257]-07:616-008.9-073.66

А. В. Древаль, В. Г. Высоцкий, Т. А. Яцышина, О. А. Плотникова,
Д. П. Тишин, Н. В. Аныкина, О. И. Черняк

ВОЗМОЖНОСТИ НЕПРЯМОЙ КАЛОРИМЕТРИИ В ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ОЦЕНКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТУЧНЫХ

НИИ питания РАМН, Москва

Если метаболический дисбаланс при сахарном диабете не достигает крайних степеней, то для клинициста одним из основных критериев оценки качества метаболического контроля является гликемия. Однако очевидно, что полного соответствия между уровнем гликемии и степенью декомпенсации жирового и белкового обмена вряд ли можно ожидать. Более того, нормогликемия не обязательно свидетельствует о нормальном балансе между скоростью продукции глюкозы печенью и скоростью ее утилизации в периферических тканях [2]. Использование метода непрямого калориметрии, существенно усовершенствованного в последние годы, позволяет иметь цельное представление о взаимоотношениях углеводного, жирового и белкового звеньев обмена, их метаболической сбалансированности, особенно на фоне коррекции нарушений обмена веществ. Этот метод все больше привлекает внимание врачей, особенно после того, как были предложены доступные для клинической практики аппараты исследования газообмена — метаболографы. Поскольку у нас в стране в клинической эндокринологии этому методу пока не уделяется должного внимания, нашей статьей мы заостряем особое внимание на методологических проблемах, что позволит эндокринологам сориентироваться в этой актуальной области исследований.

Материалы и методы

В условиях клинического стационара в течение 56 дней обследовались больные инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) — 16 женщин и 5 мужчин в возрасте 34—59 лет со средней исходной массой тела 101,6 кг, что соответствует ожирению II степени. Длительность заболевания от 3 мес до 15 лет. 15 (76 %) больных при поступлении получали пероральные сахаропонижающие препараты.

В течение всего исследования больные получали однотипный изокалорийный изоазотистый рацион, различающийся по периодам наблюдения (4 периода по 14 дней каждый)

Таблица 1

Состав и энергетическая ценность изученных вариантов клинических диет, имеющих различное содержание концентратов соевого белка — Данпро-S, Данпро-Fibre

Диета	Белки исгсг, г/сут	Белок сон, %	Жиры, г/сут	Углеводы, г/сут	Калорийность, ккал/сут
Д ₀	90	0	76	250	2044
Д ₁	96	60	56	209,3	1725
Д ₂	97,6	30	54,2	228,5	1792
Д ₃	91,8	45	56,4	240,9	1838

только по долевой замене (Д₀ — 10 %, Д₁ — 60 %, Д₂ — 30 %, Д₃ — 45 %) традиционных белковых продуктов на концентрат соевого белка Данпро-S, Данпро-Fibre в составе экспериментальных образцов продуктов, изготовленных фирмой «Орхус Олие», Дания.

Химический состав и энергетическая ценность используемых диет приведены в табл. 1.

Последние 3 дня каждого периода осуществлялись балансовые исследования с определением экскреции продуктов азотистого обмена с мочой наряду с контрольным определением общего содержания белка в рационе по методу Кьельдаля. Экскрецию эндогенного азота с калом определяли из расчета 10,7 мг азота на 1 кг массы тела в сутки.

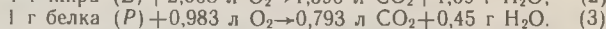
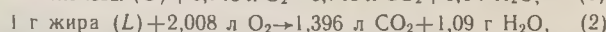
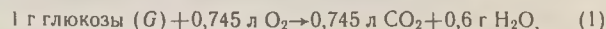
Для определения уровня кортизола и инсулина применялись наборы Института биоорганической химии (Минск), С-пептида — наборы для радиоиммунологического анализа («Вук-Sangtec Diagnostica», ФРГ).

Для проведения непрямого калориметрии использовали аппарат «Beckman MMC» (Metabolic Measurement Cart). Калибровка аппарата осуществлялась газовой смесью, содержащей 14,33 % кислорода и 5,82 % углекислого газа на азоте, и воздухом (20,93 и 0,03 % соответственно). Программа Clinical Exercise Testing Program with Total Data Report — (режим 1) позволяет определять энергообмен не только в покое, но и при пищевых и физических нагрузках.

Полученные данные оценивались статистически стандартными методами с применением ПЭВМ [1].

Биоэнергетическая модель

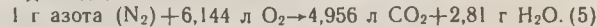
Модель, на основе которой рассчитывают параметры окисления углеводов, жиров и белков по результатам измерения потребления кислорода и выделения углекислого газа, представляет собой систему трех основных окислительных реакций, протекающих в организме:



Поскольку азот мочи составляет около 16 % массы окисленного белка, то

$$P = 6,25 \cdot N_2, \text{ г.} \quad (4)$$

Отсюда имеем:



Из уравнений (1), (2) и (5) следует

$$VO_2 = 0,745 \cdot G + 2,008 \cdot L + 6,144 \cdot N_2, \text{ л,} \quad (6)$$

$$VCO_2 = 0,745 \cdot G + 1,396 \cdot L + 4,956 \cdot N_2, \text{ л,} \quad (7)$$

где VO_2 и VCO_2 — объемы потребленного O_2 и выделенного CO_2 за время исследования.

Решая систему уравнений (6) и (7), получим:

$$G = 4,397 \cdot VCO_2 - 3,058 \cdot VO_2 - 3,012 \cdot N_2, \text{ г,} \quad (8)$$

$$L = 1,634 \cdot (VO_2 - VCO_2) - 1,941 \cdot N_2, \text{ г.} \quad (9)$$

Уравнения (4), (8) и (9) позволяют по потреблению O_2 , продукции CO_2 и экскреции азота с мочой определить количество окисленных глюкозы, жира и белка за время исследования. С учетом энергоемкости субстратов: глюкоза 3,81 ккал/г, жир 9,13 ккал/г, белок 4,09 ккал/г легко рассчитать энергопродукцию (Q) за время исследования, обеспечиваемую каждым из субстратов:

$$Q_G = 3,81 \cdot G, \text{ ккал,} \quad (10)$$

$$Q_L = 9,13 \cdot L, \text{ ккал,} \quad (11)$$

$$Q_P = 4,09 \cdot P, \text{ ккал,} \quad (12)$$

Биоэнергетические параметры, использованные при расчете показателей энергообмена у обследованных

Субстраты окисления	Q, ккал/г	Потребление O ₂ , л/г	Продукция CO ₂ , л/г	Продукция АТФ, моль/г	Полезная энергия, ккал/г	Эффект окисления*, л/г
Глюкоза	3,81	0,745	0,745	0,1988	1,458	0,283
Пальмитат	9,13	2,008	1,936	0,5108	3,729	0,823
Аминокислоты	4,09	0,983	0,793	0,1983	1,447	0,344

* По потреблению кислорода.

и суммарную энергопродукцию:

$$Q = Q_G + Q_L + Q_P, \text{ ккал.} \quad (13)$$

Процентный вклад каждого из энергосубстратов в общую энергопродукцию рассчитывается из формул (10) — (13):

$$Q\% = (Q_G/Q) \cdot 100, \quad (14)$$

$$L\% = (Q_L/Q) \cdot 100, \quad (15)$$

$$P\% = (Q_P/Q) \cdot 100. \quad (16)$$

Если полученные по формулам (4), (8), (9) — (13) значения разделить на время исследования, то параметры будут соответственно отражать скорость обменных процессов.

Зная, сколько молекул АТФ образуется в процессе окисления энергосубстрата, и энергоёмкость АТФ (7,3 ккал/моль), легко рассчитать, какая часть энергии окисления рассеивается в виде тепла, а какая депонируется. Поскольку лишь акцептированная АТФ энергия может использоваться организмом для биохимической работы, то желательно оценить энергообмен и с этой точки зрения. Назовем акцептированную часть энергии «полезной». Легко показать, что при окислении 1 г глюкозы образуется 1,458 ккал полезной энергии, жира (пальмитата) — 3,729 ккал, белка — 1,447 ккал, т. е. наиболее эффективным является жировой обмен (табл. 2). Следовательно, полезная энергия окисления (W) любого субстрата вычисляется по формулам:

$$W_G = 1,458 \cdot G, \text{ ккал,} \quad (17)$$

$$W_L = 3,729 \cdot L, \text{ ккал,} \quad (18)$$

$$W_P = 1,447 \cdot P, \text{ ккал.} \quad (19)$$

Отсюда общая полезная энергия окисления:

$$W = W_G + W_L + W_P. \quad (20)$$

Можно определить коэффициент (K) полезного действия совместного окисления энергосубстратов:

$$K = (W/Q) \cdot 100, \%. \quad (21)$$

Эффективность энергообмена можно оценить с точки зрения не только продукции полезной энергии, но и потребления кислорода. На производство полезной энергии при окислении разных субстратов расходуются разные объемы O₂: на 1 г глюкозы — 0,283 л, жира — 0,823 л, белка — 0,344 л. При этом наиболее эффективным оказывается углеводный обмен. С учетом сказанного потребление O₂ при производстве полезной энергии (X) для каждого субстрата вычисляется по формулам:

$$X_G = 0,283 \cdot G, \text{ л,} \quad (22)$$

$$X_L = 0,823 \cdot L, \text{ л,} \quad (23)$$

$$X_P = 0,344 \cdot P, \text{ л.} \quad (24)$$

Сумма значений, вычисленных по формулам (22) — (24), составит общий объем O₂, затраченный на производство полезной энергии при одновременном окислении энергосубстратов:

$$X = X_G + X_L + X_P, \text{ л.}$$

Результаты и их обсуждение

Проанализируем динамику параметров энергообмена в зависимости от вида диеты (общая группа в табл. 3). Замена в диете животного белка на растительный (соевый изолят) приводит к увеличению энергообмена в покое за счет повышения скорости окисления глюкозы, при этом скорость окисления белка снижается, а жира практически не меняется. Такие изменения можно расценивать как благоприятные для больных сахарным диабетом, так как улучшается усвоение углеводов и снижается катаболизм белка. Указанные изменения в энергообмене сопровождаются повышением

Таблица 3

Параметры энергообмена у больных ИНЗСД (I и II степень ожирения) на фоне диетических воздействий ($M \pm m$)

Группа	Диета	ЭОП*, ккал/сут	G	L	P	W _G	W _L	W _P	W	К. %	X _G	X _L	X _P	X	
			%				ккал/сут				л/мин				
Общая	D ₀	1354,95	6,52	68,30	25,18	36,8836	378,1102	117,7449	532,7387	39,30	4,97	57,95	19,14	82,36	
		±57,38	±1,94	±1,72	±1,24	±11,5547	±18,7991	±4,3300	±22,9782	±0,06	±1,56	±2,88	±0,71	±3,41	
	D ₁	1622,40	15,41	66,52	18,07	101,2303	438,2860	100,7569	640,2673	39,46	13,65	67,17	16,63	97,45	
		±85,29	±1,90	±1,25	±0,97	±15,8468	±21,3535	±4,5528	±33,7487	±0,03	±2,14	±3,27	±0,75	±4,97	
	D ₂	1595,22	13,89	66,63	19,48	90,2690	432,4907	106,2879	629,0475	39,42	12,17	66,29	17,55	96,00	
I степень ожирения		±78,34	±2,37	±2,18	±1,57	±19,1009	±23,5056	±6,7939	±30,9999	±0,08	±2,57	±3,60	±1,12	±4,57	
	D ₃	1495,34	13,95	67,29	18,76	77,4097	414,7123	98,2402	590,3623	39,46	10,43	63,56	16,22	90,21	
		±56,13	±1,63	±2,12	±1,19	±8,7768	±26,4129	±6,1934	±22,8829	±0,08	±1,18	±4,05	±1,02	±3,57	
	D ₀	1294,65	6,36	68,73	24,91	32,5918	362,5780	113,8337	509,0035	39,32	4,39	55,57	18,79	78,76	
		±43,01	±3,19	±2,81	±1,21	±17,3162	±17,5713	±6,4706	±16,8036	±0,08	±2,33	±2,69	±1,07	±2,55	
II степень ожирения	D ₁	1432,94	15,46	65,24	19,30	85,5624	381,5155	97,3831	564,4610	39,39	11,53	58,47	16,08	86,08	
		±49,52	±2,37	±1,27	±1,27	±14,1130	±15,0133	±6,8778	±19,5608	±0,03	±1,90	±2,30	±1,14	±2,96	
	D ₂	1503,25	12,01	69,14	18,86	66,7330	426,8823	100,3676	593,9828	39,50	9,00	65,43	16,57	90,99	
		±72,84	±2,79	±2,26	±2,03	±16,7168	±30,3614	±11,6398	±29,1804	±0,09	±2,25	±4,65	±1,92	±4,61	
	D ₃	1439,97	14,69	66,67	18,63	80,8734	393,0961	94,1726	568,1421	39,45	10,90	60,25	15,55	86,70	
	±39,12	±2,16	±3,24	±1,84	±12,4312	±23,8852	±9,0307	±16,0144	±0,13	±1,68	±3,66	±1,49	±2,42		
III степень ожирения	D ₀	1427,97	8,96	66,19	24,85	54,1596	386,9828	119,9201	561,0625	39,25	7,30	59,31	19,80	86,41	
		±99,21	±3,04	±2,45	±2,19	±18,9632	±32,3716	±5,5229	±39,9462	±0,10	±2,56	±4,96	±0,91	±5,88	
	D ₁	1803,34	16,58	66,90	16,52	123,0331	487,3567	102,1039	712,4938	39,51	16,58	74,70	16,86	108,14	
		±132,85	±3,09	±2,25	±1,29	±26,7732	±30,7787	±5,8787	±52,3602	±0,05	±3,61	±4,72	±0,97	±7,66	
	D ₂	1701,43	16,83	63,62	19,56	121,0195	438,4977	110,2343	669,7514	39,34	16,31	67,21	18,20	101,72	
IV степень ожирения		±126,67	±3,66	±3,40	±2,34	±31,5940	±34,2113	±6,2142	±50,1489	±0,12	±4,26	±5,24	±1,03	±7,22	
	D ₃	1556,77	13,08	68,50	18,42	73,6186	441,4900	100,2851	615,3937	39,50	9,92	67,67	16,56	94,14	
		±102,86	±2,31	±2,44	±1,41	±11,4349	±45,8899	±8,0713	±41,9293	±0,09	±1,54	±7,03	±1,33	±6,55	

* Энергообмен в покое.

Рост, масса тела, содержание С-пептида, инсулина, кортизола и глюкозы крови на фоне различных диет ($M \pm m$)

Группа, диета	Рост, см	Масса тела, кг	Гликемия, ммоль/л	С-пептид, пг/л	Кортизол, нмоль/л	Инсулин, мкЕД/мл
Общая						
Д ₀	164,89 $\pm$ 2,02	101,26 $\pm$ 4,06	9,62 $\pm$ 1,25	3,97 $\pm$ 0,40	483,49 $\pm$ 56,64	112,30 $\pm$ 16,40
Д ₁	164,32 $\pm$ 2,06	97,11 $\pm$ 3,76	9,62 $\pm$ 0,83	4,35 $\pm$ 0,42	496,26 $\pm$ 51,92	133,04 $\pm$ 20,95
Д ₂	164,53 $\pm$ 2,08	94,47 $\pm$ 3,50	9,41 $\pm$ 0,97	3,91 $\pm$ 0,45	526,11 $\pm$ 59,20	150,62 $\pm$ 20,01
Д ₃	164,06 $\pm$ 1,92	91,22 $\pm$ 3,33	9,05 $\pm$ 0,90	4,31 $\pm$ 0,36	589,73 $\pm$ 49,99	152,86 $\pm$ 35,03
I степень ожирения						
Д ₀	161,40 $\pm$ 2,54	88,30 $\pm$ 1,50	9,11 $\pm$ 0,99	3,98 $\pm$ 0,46	445,42 $\pm$ 83,75	112,95 $\pm$ 24,41
Д ₁	160,90 $\pm$ 2,59	84,80 $\pm$ 1,53	9,98 $\pm$ 0,91	4,42 $\pm$ 0,54	533,35 $\pm$ 50,32	127,64 $\pm$ 18,71
Д ₂	161,70 $\pm$ 2,56	82,90 $\pm$ 1,46	9,33 $\pm$ 1,22	4,32 $\pm$ 0,61	544,97 $\pm$ 90,33	144,27 $\pm$ 28,18
Д ₃	161,50 $\pm$ 2,25	81,20 $\pm$ 1,59	8,93 $\pm$ 0,87	4,62 $\pm$ 0,44	550,58 $\pm$ 71,51	169,92 $\pm$ 57,43
II степень ожирения						
Д ₀	168,78 $\pm$ 2,79	115,67 $\pm$ 5,13	10,19 $\pm$ 2,48	3,96 $\pm$ 0,71	521,55 $\pm$ 80,75	111,65 $\pm$ 23,59
Д ₁	168,11 $\pm$ 2,90	110,78 $\pm$ 4,47	9,22 $\pm$ 1,48	4,25 $\pm$ 0,71	443,27 $\pm$ 106,01	139,10 $\pm$ 40,90
Д ₂	168,44 $\pm$ 2,96	107,33 $\pm$ 4,05	8,39 $\pm$ 1,53	3,39 $\pm$ 0,68	501,29 $\pm$ 76,68	154,40 $\pm$ 30,34
Д ₃	167,25 $\pm$ 3,07	103,75 $\pm$ 4,02	9,21 $\pm$ 1,80	3,88 $\pm$ 0,59	640,06 $\pm$ 69,02	133,90 $\pm$ 40,25

его эффективности — увеличивается продукция полезной энергии, главным образом за счет углеводов. Однако относительная величина полезной энергии остается неизменной, что указывает на пропорциональное увеличение продукции полезной энергии вместе с общей энергопродукцией.

В отличие от полезной энергии эффективность энергообмена по кислороду снизилась за счет снижения эффективности окисления глюкозы и в меньшей степени — жиров.

Наибольшие изменения в энергообмене наблюдаются при переходе с контрольной диеты Д₀ на Д₁ (60 %). Но снижение содержания соевого белка в интервале от 60 до 30 % вызывало незначительные изменения в энергообмене, следовательно, близкий к максимальному модулирующий эффект достигается уже при замене 30 % традиционных белков на соевый.

На контрольной диете параметры энергообмена не зависели от степени ожирения. Назначение 60 % соевой диеты вызывало при ожирении II степени более выраженное, чем при ожирении I степени, повышение энергообмена покоя ($p < 0,05$), большее снижение процента окисления белков ($p < 0,1$), повышение продукции полезной энергии окисления углеводов ($p < 0,25$) и жиров ($p < 0,01$), а также суммарной полезной энергии ($p < 0,05$). Эффективность потребления кислорода оказалась ниже при II степени ожирения.

Таким образом, на фоне соевой диеты с увеличением степени ожирения у больных ИНЗСД интенсивнее идет окисление эндогенных субстратов за счет жиров, в меньшей степени — углеводов, а не белков. Производство полезной энергии также повышается, но одновременно растет потребление кислорода, и энергообмен в этом отношении становится менее экономным. Различия динамики параметров энергообмена при разных степенях ожирения не связаны со снижением массы тела в первый период исследования — 4 % в обеих группах. Можно полагать, что выявленные различия обусловлены специфическим действием диеты как таковой, тем более что уровень глюкозы, инсулина и кортизола крови в группах не различался (табл. 4). Обнаруженные связи между степенью ожирения при ИНЗСД тучных и параметрами энергообмена также свидетельствуют о благоприятном влиянии соевой диеты на биоэнер-

гетику [3, 4]. Зигзагообразное изменение — снижение, а затем повышение — процентного содержания сои в белковой части диеты («диетический зигзаг») не вызвало аналогичного изменения биоэнергетических показателей в общей группе. Различия проявились после разделения больных по степени ожирения.

При I степени ожирения наиболее существенно отреагировал на зигзаг липидный обмен, в то время как при II степени — белковый. Снижение содержания сои до 30 % вызвало при I степени ожирения повышение процента окисления жиров ($p < 0,05$), возрастание продукции полезной энергии за счет жиров ($p < 0,1$), снижение эффективности потребления О₂ за счет жиров. При увеличении содержания сои до 45 % наблюдались обратные изменения.

При II степени ожирения снижение содержания сои с 60 до 30 % вызвало повышение процента окисления белка, которое снизилось, как только квота сои была повышена до 45 %; содружественно этому показателю изменялась продукция полезной энергии за счет белков ($p < 0,1$).

Полученные результаты указывают на возможности дифференцированной модификации соевой диеты при ИНЗСД в зависимости от избыточной массы тела. При I степени ожирения предпочтительно заменять соей не более 30 % животного белка, что способствует наибольшему окислению жиров на фоне максимально сберегающего белок эффекта, хотя интенсивность окисления глюкозы при этом несколько ниже, чем при диетах с содержанием сои 45 и 60 %. При II степени ожирения желательно включать не менее 45 % сои, так как при меньшем содержании не удастся существенно подавить катаболизм белков.

Анализ результатов непрямой калориметрии при ИНЗСД тучных раскрывает уникальные возможности этого бескровного метода, который дает дифференцированное представление о системных сдвигах в биоэнергетическом статусе больных, даже при отсутствии изменений биохимических и гормональных показателей, контролируемых традиционно.

Дополнение

Учитывая методологическую направленность статьи, дадим числовой пример для одного из обследованных больных.

Измерены показатели:

$VO_2=0,2283$ л/мин — потребление кислорода,

$VCO_2=RQ \cdot VO_2=0,1712$ л/мин — выделение углекислого газа,

$N_2=0,0105$ г/мин — экскреция азота с мочой.

Скорости окисления энергосубстратов по формулам (4), (8), (9):

$G=4,397 \cdot 0,1712 - 3,058 \cdot 0,2283 - 3,012 \cdot 0,0105 = 0,02283$ г/мин,

$L=1,634 \cdot (0,2283 - 0,1712) - 1,941 \cdot 0,0105 = 0,07282$ г/мин,

$P=6,25 \cdot 0,0105 = 0,0659$ г/мин.

Скорости энергопродукции по формулам (10) — (13):

$Q_G=3,81 \cdot 0,02283 = 0,08698$ ккал/мин = 125,2512 ккал/сут,

$Q_L=9,13 \cdot 0,07282 = 0,6648$ ккал/мин = 957,312 ккал/сут,

$Q_P=4,1 \cdot 0,0659 = 0,2702$ ккал/мин = 389,088 ккал/сут,

$Q=0,08698 + 0,6648 + 0,2702 = 1,0220$ ккал/мин = 1472 ккал/сут.

Процент окисления энергосубстратов по формулам (14) — (16):

$G\% = (0,08698 / 1,0220) \cdot 100 = 8,5$,

$L\% = (0,6648 / 1,0220) \cdot 100 = 65,1$,

$P\% = (0,2702 / 1,0220) \cdot 100 = 26,4$.

Эффективность энергообмена по производству полезной энергии по формулам (17) — (21):

$W_G=1,458 \cdot 0,02283 = 0,03328$ ккал/мин = 47,9232 ккал/сут,

$W_L=3,729 \cdot 0,07282 = 0,2715$ ккал/мин = 390,96 ккал/сут,

$W_P=1,447 \cdot 0,0659 = 0,09536$ ккал/мин = 137,3184 ккал/сут,

$W=0,03328 + 0,2715 + 0,09536 = 0,4001$ ккал/мин =

$=576,144$ ккал/сут,

$K=(0,4001 / 1,0220) \cdot 100 = 39\%$.

Эффективность энергообмена по потреблению кислорода по формулам (22) — (25):

$X_G=0,283 \cdot 0,02283 = 0,00646$ л/мин = 6,46 мл/мин,

$X_L=0,823 \cdot 0,07282 = 0,05993$ л/мин = 59,93 мл/мин,

$X_P=0,344 \cdot 0,0659 = 0,02267$ л/мин = 22,67 мл/мин,

$X=0,00646 + 0,05993 + 0,02267 = 0,08906$ л/мин = 89,06 мл/мин.

Выводы

1. Метод непрямой калориметрии при ИНЗСД тучных позволяет получить системное представление об обмене белков, жиров и углеводов.

2. Включение в диету больных ИНЗСД тучных растительного белка (от 30 до 60 %) сопровождается существенным изменением энергообмена покоя за счет повышения окисления углеводов и

снижения катаболизма белков, что можно рассматривать как благоприятный фактор.

3. У больных ИНЗСД близкое к максимальному положительное влияние на энергообмен достигается при I степени ожирения на фоне 30 % соевой диеты, а при II степени ожирения — на фоне 45 % соевой диеты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. — М., 1982.
2. Дедов И. И., Древал А. В., Тишин Д. П. // Сов. мед. — 1987. — № 5. — С. 12—15.
3. Яцышина Т. А., Мещерякова В. А., Плотникова О. А. и др. // Вопр. питания. — 1986. — № 5. — С. 13—17.
4. Volgarev M., Vysotsky V., Jatsyshina T., Meshcheryakova V. // New Protein Foods in Human Health / Eds F. Steinke et al. — London, 1992. — Chapt. 17. — P. 161—173.

Поступила 28.05.92

A. V. Dreval, V. G. Vysotsky, T. A. Yatsyshina, O. A. Plotnikova, D. P. Tishin, N. V. Anykina, O. I. Chernyak — INDIRECT CALORIMETRY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE METABOLIC STATUS OF OBESE PATIENTS WITH NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Twenty-one obese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus, 16 female and 5 male ones, were fed similar isocaloric rations, differing only by the share of substitution of the traditional protein products (0 %, 60 %, 30 %, 45 %) in the Danpro-S, Danpro-Fibre soybean protein concentrate. The parameters tested were daily glycemia, C-peptides, blood hydrocortisone, and urinary excretion of nitrous metabolites. Indirect calorimetry was used to assess the protein, fat, and carbohydrate oxidation rates at rest. Addition of proteins of a plant origin to the diets of such patients was associated with significant changes of the energy metabolism at rest at the expense of increased oxidation of carbohydrates and reduced protein catabolism, that may be regarded as a favorable effect. In this patient population a 30 % soybean diet brings about an almost maximal positive effect in patients with the first degree of obesity, whereas in those with the second degree of obesity such effect is attained by the 45 % soybean diet.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-085.31:547.495.2]-056.8-07

И. М. Кахновский, Т. В. Королева, В. Н. Захарченко, С. Н. Ларионов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЛЮРЕНОРМА И НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

Кафедра внутренних болезней № 1 (зав. И. М. Кахновский)
Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

За последние годы возможности гипогликемизирующей терапии сахарного диабета (СД) II типа значительно расширились благодаря появлению ряда новых препаратов сульфонилмочевины, одним из которых является глюренорм (гликвидон) фирмы «Boehringer Ingelheim», ФРГ. Особенностью глюренорма по сравнению с другими препаратами этой группы является его выделение из организма, в основном через желудочно-кишечный тракт, что позволяет использовать его в лечении больных СД с поражением почек. Кроме того, глюренорм можно условно отнести к препаратам сульфонилмочевины «короткого» действия, длительность активного терапевтического эффекта которого не превышает 6—8 ч.

В большинстве проведенных ранее исследований сравнительное изучение особенностей сахаропонижающих препаратов связано с оценкой их гипогликемизирующего действия. Однако наряду с этим в последнее время значительный интерес стали проявлять к изучению влияния этих лекарственных форм на состояние микроциркуляции.

Проблема микрососудистых нарушений и их лечения при СД является одной из наиболее актуальных в диабетологии. Известно, что некоторые сахаропонижающие препараты положительно влияют на микроциркуляцию: они уменьшают адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, повышают фибринолитическую активность и способствуют стабилизации, а иногда и регрессии

Результаты и их обсуждение

Во всех группах больных СД II типа, получавших различные препараты сульфонилмочевины и отобранных для сравнительного исследования, до начала наблюдения имелись достоверно выраженные, по сравнению с контролем, нарушения внутрисосудистой микроциркуляции. Как видно на рис. 1, исходные показатели вязкости крови, агрегации эритроцитов и тромбоцитов, свертывания крови и фибринолиза, а также гликемии у больных СД значительно превышали норму. Следует отметить, что не всегда выраженные нарушения углеводного обмена соответствовали максимальным отклонениям от контрольных показателей внутрисосудистой микроциркуляции. Так, несмотря на наименьший исходный уровень гликемии у больных, получавших хлорпропамид, показатели вязкости крови и агрегации эритроцитов у них имели наибольшие отклонения от показателей нормы. В то же время максимальные исходные нарушения метаболизма углеводов у больных 3-й группы, получавших глипизид, не сопровождались значительными изменениями большинства показателей внутрисосудистой микроциркуляции. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что не все нарушения во внутримикроциркуляторном русле прямо и однозначно зависят от степени компенсации углеводного обмена. По-видимому, такая взаимосвязь имеет сложный, во многом до конца не изученный характер. Поэтому для адекватности проводимого сравнения в течение первых 2 нед наблюдения нами производилась коррекция суточной дозы применяемых препаратов сульфонилмочевины с целью относительного выравнивания уровня гликемии во всех изучаемых группах больных СД до стадии компенсации и/или субкомпенсации углеводного обмена (глюкоза крови <10 ммоль/л).

Как видно на рис. 2, несмотря на отсутствие достоверных различий ($p > 0,05$) среднестатистических значений гликемии между группами больных после проведенной нами предварительной коррекции дозы препаратов, сохранялась тенденция к более низкому уровню глюкозы у больных, получавших глюренорм и хлорпропамид (1-я и 4-я группы), и к более высокому уровню глюкозы у больных, принимавших глипизид. При этом показатели внутрисосудистой микроциркуляции изменялись на фоне сравнительной терапии по-разному. Так, вязкость крови и агрегация эритроцитов у больных 4-й группы практически не имели достоверной динамики и оставались наиболее высокими. У больных, получавших глюренорм (1-я группа), достоверно снизилось большинство изучаемых параметров — вязкость крови, агрегация эритроцитов и тромбоцитов, свертывание крови. У больных 2-й и 3-й групп улучшились показатели вязкости и свертывания крови, а также активизировался фибринолиз. В целом после 3—4-месячного срока лечения различными препаратами сульфонилмочевины наиболее благоприятное влияние на состояние клеточного звена микроциркуляции оказывали глюренорм и глипизид. При этом по абсолютной величине изучаемых параметров наиболее эффективным в наших исследова-

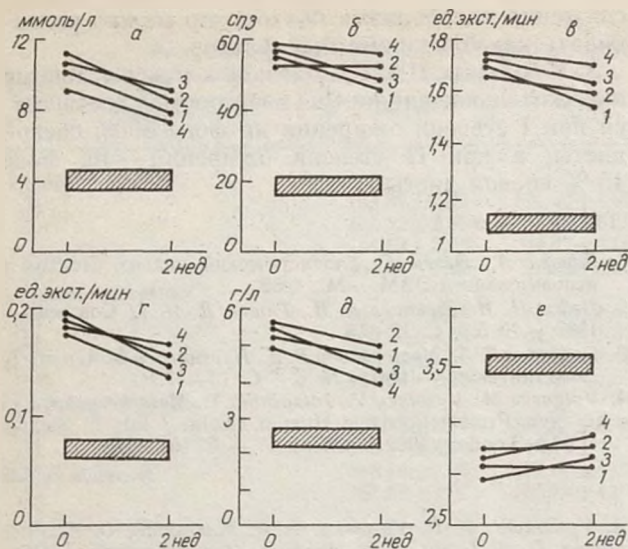


Рис. 1. Динамика некоторых микроциркуляторных показателей и уровня гликемии у больных СД 1—4-й группы до и после первоначальной (2 нед) коррекции суточной дозы препаратов сульфонилмочевины, предпринятой для достижения компенсации углеводного обмена.

а — глюкоза крови, б — вязкость крови, в — агрегация эритроцитов, г — агрегация тромбоцитов, д — фибриноген, е — фибринолитическая активность. Здесь и на рис. 2: цифры при кривых — группа больных. Заштрихованные прямоугольники — норма.

атеросклеротического поражения сосудистой стенки [1, 3]. Однако большинство исследователей объясняют отмеченный эффект как опосредованный и связывают его с улучшением контроля гликемии [2]. Поскольку сахаропонижающая терапия при СД применяется пожизненно, то проведение сравнительного анализа результатов воздействия различных препаратов сульфонилмочевины на показатели внутрисосудистой микроциркуляции представляется вполне актуальным. В то же время работ посвященных сравнительной оценке влияния глюренорма и некоторых других пероральных гипогликемизирующих препаратов на внутрисосудистые параметры микроциркуляции, ранее не проводилось, что послужило основанием для настоящего исследования.

Материалы и методы

Обследовано 172 больных СД II типа среднетяжелой формы с длительностью заболевания от 3 до 19 лет и различной степенью выраженности диабетических микроангиопатий. Возраст больных колебался от 38 до 76 лет. Мужчин было 69, женщин — 103. У 58 больных отмечалась избыточная масса тела. Для проведения сравнительного анализа результатов обследования все больные были разделены на 4 группы, адекватные по основным клиническим признакам. Больные 1-й группы ($n=57$) получали глюренорм (гликвидон) в суточной дозе от 15 до 90 мг, больные 2-й группы ($n=63$) — препараты глибенкламида (манинил, глинил, бетаназе) в суточной дозе от 5 до 15 мг, больные 3-й группы ($n=43$) — глипизид (минидиаб) в суточной дозе от 2,5 до 20 мг, больные 4-й группы ($n=9$) — хлорпропамид (диабинезе) в суточной дозе от 500 до 750 мг. В первые 2-е недели указанного лечения подбирали адекватную дозу сахаропонижающих препаратов для достижения компенсации углеводного обмена, затем через 3—4 мес обследовали на фоне проводимой терапии. Контрольную группу составили 19 практически здоровых людей.

Состояние внутрисосудистой микроциркуляции оценивали по показателям агрегации тромбоцитов и эритроцитов (методом Вопп и O'Brien в модификации В. А. Люсова и соавт.), вязкости крови (на ротационном вискозиметре конструкции В. Н. Захарченко и соавт.), концентрации фибриногена (по

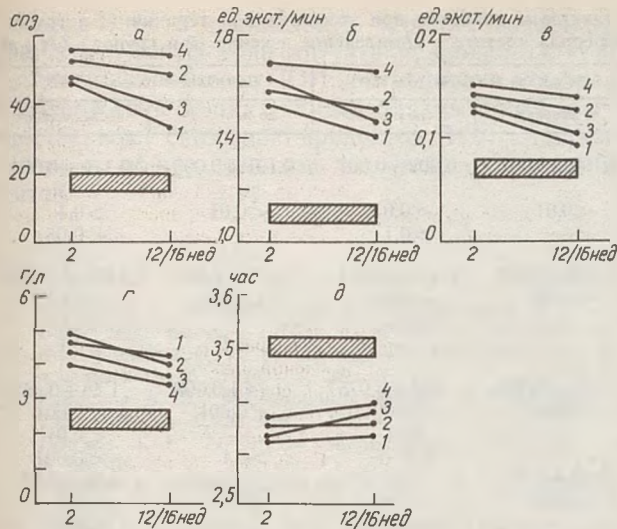


Рис. 2. Динамика некоторых микроциркуляторных показателей у больных СД (стадия компенсации) в зависимости от лечения различными препаратами сульфонилмочевины (после 3—4 мес наблюдения).

а — вязкость крови, б — агрегация эритроцитов, в — агрегация тромбоцитов, г — фибриноген, д — фибринолитическая активность.

ниях оказался глюренорм. Плазменные микроциркуляторные факторы — фибриноген и фибринолитическая активность после терапии претерпевали одинаково положительную динамику у больных 2-й и 3-й групп, в наибольшей степени у лиц, получавших хлорпропамид. Сравнительный анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что на фоне стабильной компенсации СД некоторые сахаропонижающие средства могут оказывать положительное влияние на состояние внутрисосудистой микроциркуляции, однако разные препараты воздействуют на микрососудистые изменения различно. Как видно на рис. 2, глюренорм и глипизид в большей степени влияют на функциональную активность клеток крови по сравнению с хлорпропамидом и глибенкламидом, в то время как глибенкламид, по абсолютным показателям, больше других препаратов способен активизировать фибринолиз.

Таким образом, различные препараты сульфонилмочевины по-разному влияют на внутрисосудистую микроциркуляцию при лечении больных СД II типа с компенсацией углеводного обмена. Близкими по выраженности микрососудистого эффекта являются глюренорм и глипизид. Несколь-

ко уступают им глибенкламид и хлорпропамид. При этом наиболее быстро микроваскулярное действие проявляется при использовании глюренорма, что делает его наиболее предпочтительным в лечении больных СД, особенно с преимущественным нарушением клеточного звена микроциркуляции.

Выводы

1. У больных СД II типа имеют место достоверные нарушения микроциркуляции по сравнению со здоровыми людьми.

2. При достижении суб- и компенсации углеводного обмена на фоне применения препаратов сульфонилмочевины (глюренорм, глибенкламид, глипизид и хлорпропамид) происходит достоверное улучшение показателей микроциркуляторного кровотока.

3. Выявлены различия в степени выраженности и точках приложения микрососудистого эффекта у разных препаратов сульфонилмочевины. Наиболее быстро и с наибольшей степенью достоверности улучшение показателей вязкости крови, агрегации эритроцитов и тромбоцитов у больных СД II типа среднетяжелой формы наступает при применении глюренорма по сравнению с глипизидом, глибенкламидом и хлорпропамидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qram J., Jespersen J., Kold A. // Metabolism.— 1988.— Vol. 37, N 10.— P. 937—943.
2. Melander A. // Baillier's clin. Endocr. Metab.— 1988.— Vol. 2, N 2.— P. 443—453.
3. Stolar M. W. // Metabolism.— 1988.— Vol. 37, Suppl. 1.— P. 1—9.

Поступила 19.11.92

I. M. Kakhanovsky, T. V. Koroleva, V. N. Zakharchenko, S. N. Larionov — COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF GLURENORM AND SOME SULFONYLUREA PREPARATIONS ON MICROCIRCULATION IN TYPE II DIABETES MELLITUS

Summary. Analysis of the effects of glurenorm and some sulfonylurea drugs, such as maninil, minidiab, chlorpropamid, on some parameters of intravascular microcirculation has demonstrated the specific features of this drug. Though all these hypoglycemic agents favorably influence the microcirculation when carbohydrate metabolism compensation is attained, glurenorm improved the status of formed elements of the blood (red cell and platelet aggregation) more noticeably than the rest drugs, which fact recommends it as a drug of choice for patients with type II medium-severe diabetes with the predominant involvement of the cellular component of the microcirculation.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-085.272.014.425

Н. С. Кузнецов, Абдель Мохсин Абулела, В. Н. Нескоромный

О ПРИМЕНЕНИИ АНТИОКСИДАНТОВ (α-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТА) В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра госпитальной терапии № 2 (зав.— доктор мед. наук Н. С. Кузнецов) Крымского медицинского института, Симферополь

Исследованиями последних лет доказана активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) при сахарном диабете [4—6, 11]. На фоне снижения

уровня антиоксидантов [1, 2, 9] активация ПОЛ может приводить к нарушению структуры и функции биологических мембран [7, 11] и в свою

Динамика уровня ПОЛ и количества общих липидов у больных сахарным диабетом при традиционной терапии (1-я группа) и при включении α -токоферола ацетата в комплексное лечение (2-я группа) ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (здоровые, $n=16$)	1-я группа больных ($n=11$)		2-я группа больных ($n=25$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диеновые конъюгаты, ед. опт. пл. в мембранах эритроцитов	$0,162 \pm 0,006$	$0,196 \pm 0,007$	$0,202 \pm 0,007$	$0,191 \pm 0,009$	$0,170 \pm 0,004$
p_1	—	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$>0,1$
p_2	—	—	$>0,1$	—	$<0,05$
p_3	—	—	—	$>0,1$	$<0,05$
в плазме крови	$0,356 \pm 0,020$	$0,448 \pm 0,039$	$0,440 \pm 0,031$	$0,473 \pm 0,018$	$0,411 \pm 0,010$
p_1	—	$<0,05$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,05$
p_2	—	—	$>0,1$	—	$<0,01$
p_3	—	—	—	$>0,1$	$>0,1$
Общие липиды, мг/мл в мембранах эритроцитов	$1,23 \pm 0,059$	$1,86 \pm 0,080$	$1,85 \pm 0,075$	$1,74 \pm 0,098$	$1,48 \pm 0,052$
p_1	—	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
p_2	—	—	$>0,1$	—	$<0,01$
p_3	—	—	—	$>0,1$	$<0,001$
в плазме крови	$6,38 \pm 0,24$	$8,25 \pm 0,78$	$8,4 \pm 0,71$	$7,92 \pm 0,36$	$6,68 \pm 0,30$
p_1	—	$<0,05$	$<0,05$	$<0,01$	$>0,1$
p_2	—	—	$>0,1$	—	$<0,02$
p_3	—	—	—	$>0,1$	$<0,01$

Примечание. p_1 — достоверность различий с показателями у здоровых; p_2 — достоверность различий показателей до и после лечения в группах; p_3 — достоверность различий показателей между 1-й и 2-й группами.

очередь является одной из причин развития диабетических ангиопатий [4]. Можно предположить, что нормализация взаимоотношений уровня ПОЛ и антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом позволит оказать положительное влияние на течение заболевания и профилактику сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.

Целью настоящей работы явилось изучение динамики процессов ПОЛ и количества общих липидов в мембранах эритроцитов и плазме крови у больных сахарным диабетом под влиянием антиоксидантов.

Материалы и методы

Обследовано 36 больных сахарным диабетом I и II типов средней степени тяжести. Возраст больных колебался от 23 до 55 лет. Из 36 больных 11 получали традиционную сахаропонижающую терапию — инсулин, сульфаниламочевину (1-я группа), 25 больных получали дополнительно α -токоферола ацетат в дозе 300 мг/сут (2-я группа). Контрольную группу составили 16 здоровых лиц того же возраста.

Обследование проводилось до и после лечения по единой программе: определялся уровень ПОЛ и общих липидов в мембранах эритроцитов и плазме крови по общепринятым методикам [3, 8, 10].

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, уровень диеновых конъюгатов в мембранах эритроцитов до лечения у больных обеих групп не различался ($p_3 > 0,1$) и существенно превышал показатели у здоровых лиц ($p_1 < 0,01$). После лечения в 1-й группе изменений уровня ПОЛ не произошло ($p_2 > 0,1$) и он оставался достоверно повышенным ($p_1 < 0,01$). У больных 2-й группы, получавших α -токоферола ацетат, после лечения уровень диеновых конъюгатов снизился ($p_2 < 0,05$), причем эти показатели не отличались от контрольных ($p_1 > 0,1$) и были достоверно ниже таковых у больных 1-й группы после лечения ($p_3 < 0,05$).

В плазме крови у больных обеих групп до лечения также не было различий в уровне ПОЛ ($p_3 > 0,1$), и он был достоверно повышенным по

сравнению с контролем ($p_1 < 0,05—0,001$). После лечения у больных 2-й группы в отличие от больных 1-й группы происходило относительное снижение уровня диеновых конъюгатов ($p_2 < 0,01$), но он по-прежнему превышал показатели у здоровых лиц ($p_1 > 0,05$) и не отличался от такового у больных, не получавших α -токоферола ацетат, при повторном исследовании ($p_3 > 0,1$). Возможно, менее существенные изменения уровня ПОЛ под влиянием лечения в 1-й группе больных обусловлены тем, что повышение продуктов ПОЛ в плазме крови связано в основном с их выходом из клеточных мембран, где происходит наиболее выраженная и, по-видимому, первичная интенсификация ПОЛ [12].

Содержание общих липидов в мембранах эритроцитов до лечения у больных обеих групп не различалось ($p_3 > 0,1$) и значительно превышало показатели у здоровых ($p_1 < 0,001$). После лечения в 1-й группе изменений в показателях общих липидов не произошло ($p_2 > 0,1$), и они оставались достоверно повышенными ($p_1 < 0,001$). У больных, получавших α -токоферола ацетат, уровень общих липидов в мембранах эритроцитов снизился ($p_2 < 0,01$), но их количество не достигало показателей у здоровых лиц ($p_1 < 0,01$), хотя было достоверно ниже, чем у больных 1-й группы при повторном исследовании ($p_3 < 0,001$).

В плазме крови больных обеих групп до лечения также не отмечалось различий в уровне общих липидов ($p_3 > 0,1$), и эти показатели были достоверно выше таковых у здоровых лиц ($p_1 < 0,05—0,01$). После лечения у больных 2-й группы в отличие от больных 1-й группы происходило относительное снижение количества общих липидов ($p_2 < 0,02$), и эти показатели уже не отличались от контроля ($p_1 > 0,1$) и были достоверно ниже, чем у больных 1-й группы после лечения ($p_3 < 0,01$).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что у больных сахарным диабетом имело место существенное повышение уровня ПОЛ и количества общих липидов в клеточных мембранах и плазме крови.

Включение в комплексную терапию сахарного диабета α -токоферола ацетата приводило к нормализации процессов ПОЛ эритроцитарных мембран и содержания общих липидов плазмы крови и существенному снижению продуктов ПОЛ в плазме крови и общих липидов в мембранах эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е. Б., Молочкина Е. М., Пальмина Н. П. // *Вопр. мед. химии.*— 1976.— Т. 22, № 4.— С. 541—546.
2. Воскресенский О. Н. // *Липиды в организме животных и человека.*— М., 1974.— С. 36—45.
3. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. Л. // *Лаб. дело.*— 1983.— № 3.— С. 33—36.
4. Ефимов А. С. // *Пробл. эндокринолог.*— 1985.— № 5.— С. 55—59.
5. Ефимов А. С., Науменко В. Г. // *Там же.*— № 1.— С. 6—9.
6. Иванов В. В., Васенева И. В., Удинцев Н. А. // *Там же.*— 1984.— № 1.— С. 70—73.
7. Козлов Ю. П. // *Липидный биосинтез, структура превращения и функция.*— М., 1977.— С. 80—93.
8. Колб В. Г., Камышников В. С. // *Клиническая биохимия.*— Минск, 1976.— С. 152—154.
9. Обухова Л. К. // *Успехи химии.*— 1975.— Т. 44, № 10.— С. 1914—1925.
10. Сербинова Т. А. Получение свободной от гемоглобина мембраны эритроцитов и изменение ее структуры при

повреждающих воздействиях и хранении крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1980.

11. Старосельцева Л. К., Косилова Е. С., Смуркова Т. Ф. и др. // *Пробл. эндокринолог.*— 1986.— № 1.— С. 19—22.
12. Сюрин А. А., Кулагин Ю. И. // *Сов. мед.*— 1987.— № 11.— С. 14—16.

Поступила 03.02.92

N. S. Kuznetsov, Abdel Mohson Abulela, V. N. Neskoromny — ANTIOXIDANTS (α -TOCOPHEROL ACETATE) IN THERAPY OF DIABETES MELLITUS

Summary. The authors have examined the time course of lipid peroxidation processes and the levels of total lipids in red cell membranes and blood plasma of diabetics administered α -tocopherol acetate. Patients with medium-severe diabetes of the first and second types were divided into 2 groups. Group 1 patients were administered only traditional sugar-reducing treatment, in Group 2 α -tocopherol acetate in a daily dose 300 mg was added to such therapy. Similar examinations were carried out in both the groups before and after the treatment. Lipid peroxidation levels and the content of total lipids were found significantly increased in the cellular membranes and blood plasma of Group 2 patients, whereas in Group 1 no changes of this kind were detected. Therapy with α -tocopherol acetate normalized lipid peroxidation processes in the red cell membranes and the total lipid content in the blood plasma, reduced the blood plasma level of lipid peroxidation products and the content of total lipids in red cell membranes. These results permit a conclusion on the favorable effect of α -tocopherol acetate on blood plasma lipid peroxidation and total lipid levels in diabetics.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-06:616.16-008.1-02:615.835.12

М. Г. Гончарь, Ж. М. Ваврик, Е. И. Дельцова, Р. Г. Зеленецкий

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ, КИСЛОРОДНЫЙ БЮДЖЕТ И КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Кафедра хирургии (зав.— проф. Ж. М. Ваврик) стоматологического факультета, кафедра гистологии (зав.— проф. Л. И. Хананаев) Ивано-Франковского медицинского института

В развитых странах 3—5 % населения страдают сахарным диабетом. При этом у большинства больных (у 80—100 %) развивается диабетическая ангиопатия нижних конечностей [6]. Частым ее осложнением являются гангрена конечности и гнойно-некротические процессы. Развитию этих процессов способствуют тканевая гипоксия [2, 9] и нарушение микроциркуляции [3, 4, 10]. Исследования последних лет [5, 8] показали, что гипербарическая оксигенация (ГБО) положительно влияет на лечение сахарного диабета. В этой связи мы поставили целью изучить влияние ГБО на микроциркуляцию (МЦ), кислородный бюджет и кислотно-щелочное равновесие у больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей III—IV степени.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 52 больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей III—IV степени (24 женщины, 28 мужчин). Возраст пациентов колебался от 56 до 74 лет. Все больные были разделены на две равные группы по 26 в каждой. Пациентам 1-й группы проводили комплексное, общепринятое лечение, больным 2-й группы в комплекс лечебных мероприятий включили сеансы ГБО.

Для суждения о состоянии МЦ изучали реологические свойства крови по методу В. П. Казначеева и А. А. Дзизинского [7] и проводили электронно-микроскопическое исследование капилляров мышц голени ампутированных конечностей.

Кусочки мышц размером 1 мм³ фиксировали в четырехокиси осмия, дегидрировали, заключали в смесь эпона с аралдитом и просматривали в электронном микроскопе марки ЭВМ-100 АК при ускоряющем напряжении 75 кВ. Кислородный бюджет и кислотно-щелочное равновесие изучали на цифровом анализаторе ОР-215 (Будапешт). Сеансы ГБО проводили в лечебной барокамере ОКА-МТ при давлении 2048 кПа, продолжительностью 45 мин. Количество сеансов колебалось от 6 до 12 в зависимости от тяжести заболевания.

Все цифровые материалы обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, у всех больных с гнойно-некротическими процессами и сахарным диабетом величина гематокрита в артериальном (Ht_a) и венозном (Ht_v) русле уменьшается на 6,6—7 %. Количество белка увеличивается на 0,25—0,70 г. Потеря воды составляет 1,78±0,20 мл и вектор проницаемости направлен в сторону крови (ткань — кровь). Процент проницаемости равен 2,96±0,12.

У больных, которым проводилось общепринятое лечение, процесс нормализации реологических свойств крови становится заметным на 16—20-е сутки. Увеличивается Ht_a, количество белка в венозном и артериальном русле, что свидетельствует о снижении проницаемости сосудов. Вектор потери

Динамика реологических показателей крови у больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей в зависимости от вида лечения ($M \pm m$; $n=26$)

Реологический показатель	Традиционная терапия		ГБО-терапия		Контрольная группа (здоровые; $n=5$)
	исходные данные	через 16–20 сут	исходные данные	через 16–20 сут	
Ht_a , %	$40,00 \pm 1,82^*$	$43,60 \pm 1,04^{***}$	$33,60 \pm 1,28^*$	$38,20 \pm 2,02^{***}$	$47 \pm 1,06$
Ht_v , %	$39,30 \pm 1,01^*$	$35,00 \pm 0,66^{***}$	$39,30 \pm 2,21^*$	$38,70 \pm 1,25^{***}$	$45,9 \pm 0,94$
Белок, г:					
артериальное русло	$4,36 \pm 0,11^*$	$4,43 \pm 0,32^{***}$	$5,01 \pm 0,45^*$	$4,73 \pm 0,82^{***}$	$3,66 \pm 0,37$
венозное русло	$4,11 \pm 0,28^*$	$5,38 \pm 0,67^{***}$	$4,45 \pm 0,55^*$	$4,65 \pm 0,44^{***}$	$3,86 \pm 0,21$
Проницаемость, %	$2,96 \pm 0,56^*$	$43,56 \pm 2,21^{***}$	$21,84 \pm 2,16^*$	$10,12 \pm 0,36^{***}$	$2,5 \pm 0,22$
Потеря воды, мл	$1,78 \pm 0,42^*$	$-24,57 \pm 1,41^{***}$	$-14,50 \pm 1,12^*$	$-6,46 \pm 0,18^{***}$	$4,8 \pm 0,72$
Потеря белка, г	$17,61 \pm 2,21^*$	$18,68 \pm 1,29^{**}$	$26,07 \pm 1,12^*$	$23,51 \pm 1,99^{***}$	—

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочками обозначена достоверность ($p < 0,05$) по сравнению с нормой (одна звездочка) и при сравнении показателей до и после лечения (две звездочки).

воды имеет положительный баланс и направлен в сторону ткани, что характеризует повышенную вязкость крови. После курса лечения, включающего сеансы ГБО, отмечается тенденция к более быстрому процессу нормализации реологических показателей крови, что находит свое отражение в увеличении показателя гематокрита на 4,6 %, уменьшении количества белка и потери воды в 2,5 раза. Проницаемость сосудов снижается в 2 раза.

При поступлении парциальное давление кислорода (pO_2) в крови больных понижено на $2,6 \pm 0,3$ кПа, а pH — на $0,26 \pm 0,04$, парциальное давление углекислого газа (pCO_2) находилось у верхней границы нормы. Увеличен на $-11,05 \pm 0,90$ ммоль/л дефицит буферных основ (ВЕ), понижено на $10,2 \pm 0,3$ ммоль/л количество истинного бикарбоната (АВ) и на $12,80 \pm 0,37$ ммоль/л общее количество CO_2 в плазме крови (CO_2TOT). Все это указывает на наличие у больных гипоксии и метаболического ацидоза (табл. 2). После проведения у больных 1-й группы традиционной комплексной терапии несколько повысились величины pO_2 и pH крови (соответственно на $0,35 \pm 0,01$ кПа и $0,06 \pm 0,01$), ВЕ уменьшился на $-4,45 \pm 0,03$ ммоль/л по сравнению с поступлением, а АВ увеличилось на $2,80 \pm 0,21$ ммоль/л. После включения ГБО в комплексное лечение у больных 2-й группы величины pO_2 , pH , pCO_2 практически нормализовались, а величины ВЕ, АВ и CO_2TOT были лишь незначительно ниже нормальных величин. Эти показатели подтверждались и клиническими наблюдениями: у больных улучшалось общее состояние, язвы и гнойные процессы на конечностях очищались, появлялись розовые, жизнеспособные грануляции, эпителизация.

Ампутации конечностей проведены у 4 больных из 1-й группы и у 2 — из 2-й. Каких-либо различий в ультраструктуре капилляров мышц в зависимости от способа лечения мы не обнаружили. Они идентичны и сводятся к следующему: в просвете капилляров определяются эритроциты различной формы и неоднородные по электронной плотности цитоплазмы. Эритроциты лежат отдельно или в виде агрегатов, что проявляется как «сладж»-синдром с закрытием просвета микрогемососудов. Как следствие, в таких случаях возникает стаз, повышается вязкость крови, что может привести к уменьшению количества функционирующих капилляров. В тех случаях, когда эритроциты в капиллярах отсутствуют, последний имеет щелеобразный просвет. В некоторых случаях эндотелиоциты, которые расположены на противоположных сторонах капилляра, набухают, увеличиваются в объеме, контактируют между собой люминальными поверхностями и перекрывают в этих участках просвет капилляра. Люминальная плазмолемма эндотелиоцитов гладкая, местами целостность ее прерывается. Такие эндотелиоциты имеют просветленную цитоплазму и ограниченное количество органелл. Бедность эндотелия органеллами свидетельствует о дистрофических процессах, происходящих в эндотелиоцитах [1]. В сохранившихся митохондриях имеются повреждения внешней мембраны и крист. Элементы зернистой и незернистой эндоплазматической сети малочисленны. Наблюдаются вакуоли разной величины округлой или неправильной формы. Микропиноцитозные везикулы часто располагаются у базальной плазмолеммы в виде скоплений или в один ряд. Такое расположение микропиноцитозных везикул является признаком «штопки» плаз-

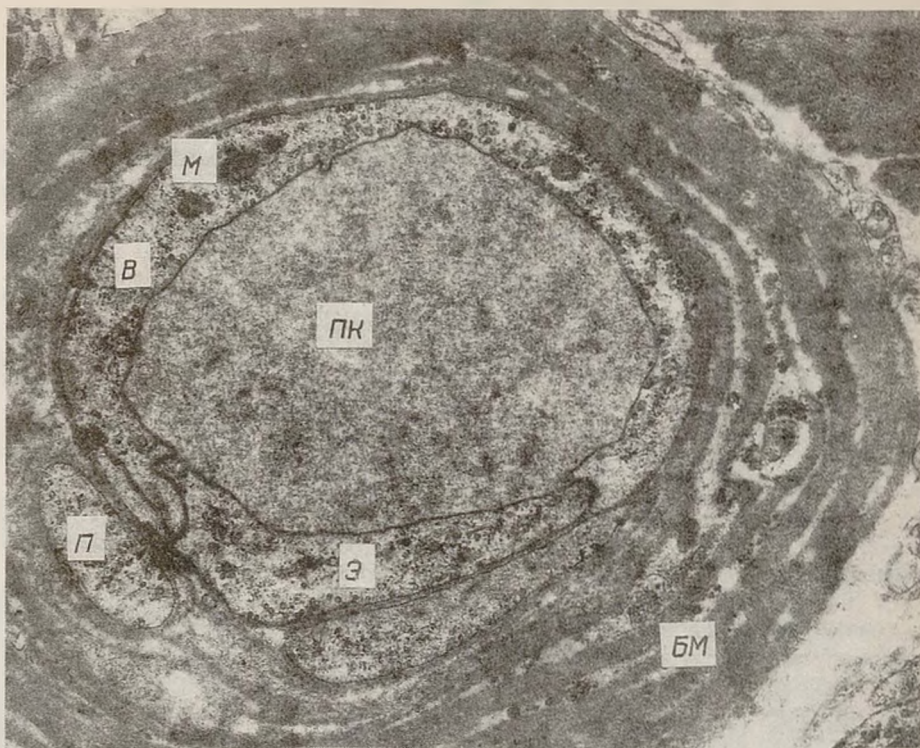
Таблица 2

Показатели кислородного бюджета и кислотно-щелочного равновесия у больных диабетическими ангиопатиями до и после различных методов лечения ($M \pm m$; $n=26$)

Показатель	Норма	До лечения	После лечения	
			традиционная терапия	комплексная терапия с ГБО
pH	$7,40 \pm 0,05$	$7,14 \pm 0,60^*$	$7,20 \pm 0,20^*$	$7,31 \pm 0,30^*$
pO_2 , кПа	$12,60 \pm 1,30$	$10,01 \pm 0,90^*$	$10,35 \pm 0,16^*$	$11,10 \pm 0,05^*$
pCO_2 , кПа	$5,30 \pm 0,50$	$5,67 \pm 0,08^*$	$5,54 \pm 0,08^*$	$5,10 \pm 0,03^*$
ВЕ, ммоль/л	$0,20 \pm 2,30$	$-11,05 \pm 0,90^*$	$-6,60 \pm 0,23^*$	$-3,50 \pm 0,20^*$
АВ, ммоль/л	$22,00 \pm 3,00$	$11,80 \pm 0,20^*$	$14,60 \pm 0,25^*$	$17,20 \pm 0,03^*$
CO_2TOT , ммоль/л	$25,00 \pm 5,00$	$12,20 \pm 0,26^*$	$17,10 \pm 0,47^*$	$18,40 \pm 0,04^*$

Ультраструктурные изменения стенки капилляров мышц голени при диабетической ангиопатии. $\times 6000$.

ПК — просвет капилляра, Э — эндотелиоцит, П — перицит, БМ — базальная мембрана, М — митохондрия, В — везикулы.



молеммы в области нарушения ее целостности. Достаточно часто в цитоплазме эндотелиоцитов наблюдаются лизосомы и липофусциновые гранулы, которые свидетельствуют об усилении их функциональной активности в результате деструкции органелл клеток. В перицитах стенки капилляров определяются аналогичные изменения: отек цитоплазмы и уменьшение количества органелл (см. рисунок). Базальный слой большинства капилляров увеличен в размерах, утолщен, многослоен. Утолщение базальной мембраны капилляров мышц голени является типичным для всех изученных капилляров и достигает 800—1200 нм. Некоторые авторы [4] считают эти изменения специфичными для диабетических ангиопатий.

Выводы

1. У больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей III—IV степени наблюдаются значительные изменения МЦ, что в свою очередь ведет к нарушению кислородного бюджета и развитию метаболического ацидоза.

2. Развитие у больных диабетическими ангиопатиями деструктивных изменений в конечностях свидетельствует о срыве компенсаторно-приспособительных механизмов МЦ.

3. Включение ГБО в комплексную терапию диабетических ангиопатий конечностей способствует улучшению биофизических свойств крови, повышает насыщенность тканей кислородом, ликвидирует явления метаболического ацидоза и клинически уменьшает деструктивные процессы на конечностях.

4. Выявленные нарушения МЦ при тяжелой степени диабетических ангиопатий в плане лечения, помимо применения ГБО, диктуют необходимость введения препаратов, улучшающих реологические свойства крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахматов В. И., Кургузов О. П. // Арх. пат.— 1983.— № 5.— С. 32—39.
2. Браславская Г. М., Штейнград Ю. Н. // Пробл. эндокринол.— 1975.— № 4.— С. 13—17.
3. Галенок В. А., Гостинская Е. В., Диккер В. Е. и др. // Там же.— 1983.— № 3.— С. 68—71.
4. Данилова А. И., Литвиненко А. Ф., Каминский Л. А., Карпик О. Г. // Там же.— 1982.— № 3.— С. 8—13.
5. Дедов И. И., Лукич В. Л., Большакова Т. Д. и др. // Там же.— 1987.— № 4.— С. 10—15.
6. Ефимов А. С., Гарманык Я. Л., Генес С. Я. Сахарный диабет.— Киев, 1983.— С. 3—5.
7. Казначеев В. П., Дзизинский А. А. Клиническая патология транскapиллярного обмена.— М., 1975.— С. 20—28.
8. Кахновский И. М., Позосбекян М. М., Баканелли И. А. и др. // Сов. мед.— 1981.— № 10.— С. 33—37.
9. Кахновский И. М., Фокина Т. С., Максимова И. Е., Кахновская В. Б. // Пробл. эндокринол.— 1986.— № 6.— С. 11—17.
10. Цюхно З. И., Ткач Ф. С., Воронай Т. И. // Там же.— 1983.— № 5.— С. 12—15.

Поступила 09.01.92

M. G. Gonchar, Zh. M. Vavrik, Ye. I. Deltsova, R. G. Zelenetsky — EFFECT OF HYPERBARIC OXYGENATION ON MICROCIRCULATION, OXYGEN BUDGET, AND ACID BASE BALANCE OF PATIENTS WITH DIABETIC ANGIOPATHIES OF THE LOWER LIMBS

Summary. These effects were studied in 52 patients with degrees III-IV diabetic angiopathies of the lower limbs. Microcirculation parameters were found changed in this patient population, this leading to disorders of the oxygen budget and development of metabolic acidosis. Development of destructive changes in the limb evidences failure of the compensatory adaptive mechanisms of microcirculation. Addition of hyperbaric oxygenation to multiple-modality treatment of patients with diabetic angiopathies was conducive to improvement of the blood rheology, of tissue saturation with oxygen, and to essential reduction of metabolic acidosis. The detected microcirculation disorders necessitate addition to the therapeutic complex of the drugs improving the biophysical characteristics of the blood.

Т. Накамура, К. Сэкино, Ф. Касаи, М. Ишии, К. Кудоо, К. Имамура,
Х. Кикучи, К. Такэбэ

ИССЛЕДОВАНИЕ АБСОРБЦИИ ИНСУЛИНА КОРОТКОГО ВРЕМЕНИ ДЕЙСТВИЯ, ВВЕДЕННОГО ПОДКОЖНО, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Третья медицинская секция медицинского факультета Хиросакского университета

У больных сахарным диабетом (СД) необходимо постоянно контролировать уровень глюкозы в крови для предупреждения возникновения и развития осложнений заболевания. При проведении инсулинотерапии у больных СД [3], несмотря на введение одного и того же количества инсулина, изменения уровня глюкозы в крови у многих пациентов имеют значительные различия [1]. В качестве одной из причин указано на аномалию абсорбции инсулина из подкожной жировой ткани [10, 15, 18].

До сих пор фундаментальные исследования по изучению абсорбции инсулина в основном проводились у здоровых людей [6, 20]. В настоящей работе изучали абсорбцию человеческого инсулина короткого времени действия (простой, короткий инсулин), введенного подкожно, у больных СД, измеряя содержание инсулина в сыворотке.

Материалы и методы

Обследовано 27 больных СД: 6 — инсулинзависимым СД (ИЗСД; группа А), 21 — инсулиннезависимым СД (ИНЗСД), из них 9 лечились инсулином (группа Б); 12 больных получали сахаропонижающие пероральные препараты или лечение только диетой (группа В). Характеристика больных и клинические показатели представлены в таблице.

Исследование проводили натощак, в покое, при воздержании от курения [12]. Человеческий инсулин короткого времени действия (ДНК рекомбинантный) в количестве 4 ЕД вводили под кожу брюшной стенки (5 см влево от пупка и 4 см вверх от него). Кровь брали 7 раз: перед введением инсулина и через 0,5, 1, 1,5, 2,5, 3,5 и 4,5 ч после его введения. Содержание инсулина в сыворотке крови определяли двумя методами: а) по методу S. Nakagawa и соавт. [17] с использованием полиэтиленгликоля (ПЭГ) К исследуемой сыворотке прибавляли 25 вес. % ПЭГ (4 °С) и после перемешивания этот раствор центрифугировали в течение 20 мин при 3000 об/мин. В надосадочной жидкости, которую хранили в замороженном состоянии при —20 °С, определяли иммунореактивный инсулин (ИРИ) с помощью радиоиммунологического анализа с использованием набора инсулинов «ДАИИЧИ» (НИИ радиоизотопов ДАИИЧИ).

Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом. Результаты измерения представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение. Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Стьюдента.

Клинические показатели при исследовании абсорбции инсулина короткого времени действия (n=27)

Характеристика	Группа больных		
	А	Б	В
Возраст больных, годы	24,4 $\pm$ 7,9	56,8 $\pm$ 14,2	50,6 $\pm$ 17,1
Продолжительность заболевания, годы	11,5 $\pm$ 2,9	11,9 $\pm$ 5,5	5,3 $\pm$ 2,7
С-пептид в моче, мкг/сут	11,0 $\pm$ 2,4	34,2 $\pm$ 9,5	61,8 $\pm$ 23,5
HbA _{1c} , %	11,6 $\pm$ 1,6	10,4 $\pm$ 1,5	9,5 $\pm$ 0,9
HbA _{1c} , %	9,4 $\pm$ 1,5	8,3 $\pm$ 1,3	7,3 $\pm$ 0,7
Кожа + подкожный жир, мм	10,2 $\pm$ 2,6	13,9 $\pm$ 5,2	14,7 $\pm$ 6,0
Нарушение функции печени	0	2	0
Нарушение функции почек	2	1	1
Диабетическая ретинопатия	4	6	3
Диабетическая полинейропатия	3	7	2
Наличие антител к инсулину	4	5	0

Экспериментальные данные

Устойчивость обработанной ПЭГ сыворотки после хранения в замороженном состоянии. Сыворотки 5 больных СД с повышенным титром антител к инсулину сразу после взятия образцов были обработаны ПЭГ. Содержание ИРИ в этих пробах измеряли сразу и через 1, 2 нед, 1, 2 мес после хранения их в замороженном состоянии при —20 °С. Результаты представлены на рис. 1. Как видно, содержание ИРИ в сыворотке больных почти не различалось. Таким образом, надосадочная жидкость после обработки ПЭГ сохраняет устойчивость до 2 мес в условиях хранения в замороженном состоянии при —20 °С.

Одновременная воспроизводимость. Коэффициент изменчивости при десятикратном измерении 6 образцов сывороток с различным содержанием ИРИ составил 3,8—7,7 %, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости метода.

Проба с разведением. Сыворотки 3 больных СД с различным содержанием ИРИ обрабатывали ПЭГ с последующим разбавлением 12,5 % раствором ПЭГ. Во всех 3 случаях были получены проходящие примерно через начало координат прямые (рис. 2).

Определение внутреннего стандарта. Коэффициент выявления при прибавлении стандартного раствора инсулина в количестве 10, 100 и 240 мкЕД/мл к образцам с различным содержанием ИРИ колебался от 95 до 108 % (в среднем 101,7 %), что считалось хорошим показателем.

Клинические данные

Воспроизводимость абсорбции при подкожной инъекции человеческого инсулина. Была проанализирована воспроизводимость абсорбции короткого инсулина у больных в состоянии удовлетворительной компенсации. Исследования проводились с интервалом 1 нед. Как видно на рис. 3, не наблюдалось значимой разницы в уровне инсулина в каждой точке измерения, что позволяет считать воспроизводимость абсорбции хорошей.

Влияние уровня гликемии на абсорбцию инсулина. Изучена

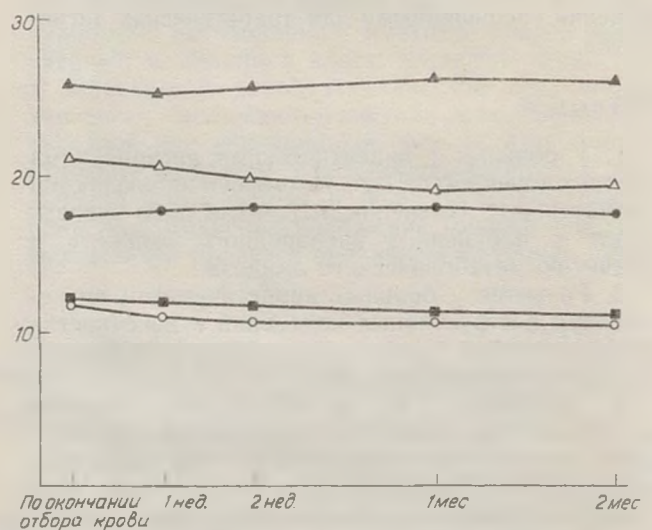


Рис. 1. Содержание ИРИ в надосадочной жидкости сыворотки крови у 5 больных СД при различных сроках хранения замороженной обработанной ПЭГ сыворотки.

По оси ординат — содержание ИРИ в сыворотке (в мкЕД/мл); по оси абсцисс — срок хранения. Здесь и на рис. 2 представлены индивидуальные кривые больных.

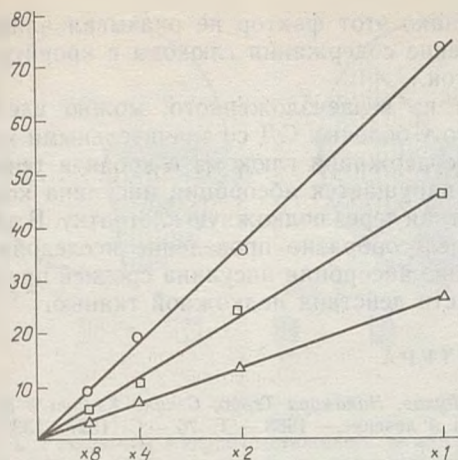


Рис. 2. Содержание ИРИ при пробе с разведением.

По оси ординат — содержание ИРИ в сыворотке (в мкЕД/мл); по оси абсцисс — разведение.

абсорбции человеческого инсулина короткого времени действия у 5 больных, лечившихся инсулином, в случаях исходной гипергликемии и при нормальном уровне сахара крови. Как показано на рис. 4, содержание глюкозы в крови натощак (исходная величина) составляло $18,8 \pm 7,0$ ммоль/л у больных с повышенным содержанием глюкозы в крови и $7,7 \pm 0,8$ ммоль/л у больных на фоне хорошего контроля уровня гликемии. Разница в уровне гликемии сохранялась в течение всего периода исследования абсорбции инсулина (4,5 ч). Однако значимого отклонения содержания ИРИ в сыворотке не отмечалось. Считалось, что изменение уровня глюкозы в крови в этих пределах не оказывало влияния на абсорбцию инсулина короткого времени действия при подкожном введении.

Зависимость дозы. Исследовали различия при подкожном введении простого инсулина в дозах 4 и 8 ЕД у 5 больных СД. Исходные концентрации инсулина в сыворотке у всех обследуемых больных были примерно одинаковы при введении инсулина в дозы 4 и 8 ЕД. Максимум содержания инсулина наблюдался через 1,5 ч после инъекции инсулина и составлял $27,5 \pm 6,9$ мкЕД/мл при введении 4 ЕД инсулина и $42,2 \pm 8,6$ мкЕД/мл при введении 8 ЕД. Прирост содержания выделенного инсулина при использовании дозы 8 ЕД был больше, чем при введении 4 ЕД, но ниже предполагаемой величины.

Сравнение абсорбции человеческого инсулина между группами А, Б, В. Было проведено сравнительное изучение абсорбции простого инсулина в группах А, Б, В. Как видно на рис. 5, у больных группы А (ИЗСД) отмечалась тенденция к несколько более быстрой абсорбции инсулина и сни-

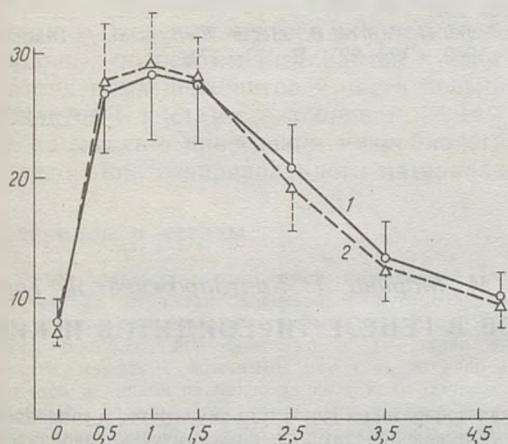


Рис. 3. Содержание ИРИ в сыворотке больных СД при серийных введениях инсулина (воспроизводимость у одних и тех же больных).

1 — первое исследование, 2 — повторное исследование через 7 дней. По оси ординат — содержание ИРИ в сыворотке (в мкЕД/мл); по оси абсцисс — время измерения (в ч) после введения инсулина.

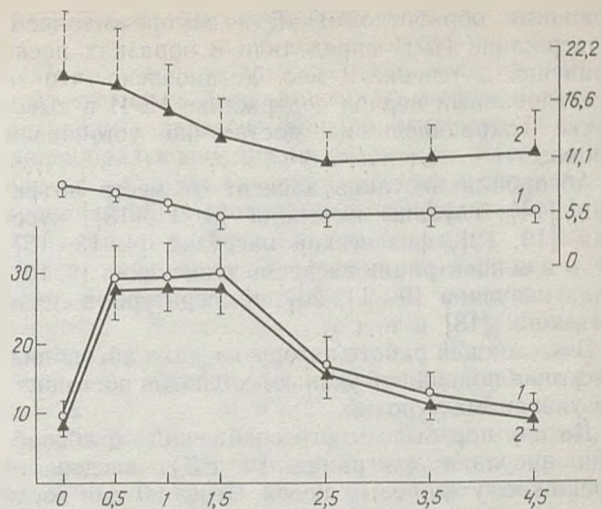


Рис. 4. Влияние гликемии на выделение ИРИ в кровотоке больных СД.

1 — при компенсации СД; 2 — при повышенном уровне сахара в крови. По оси ординат — сверху — уровень глюкозы в крови (в мг%), снизу — содержание ИРИ в сыворотке (в мкЕД/мл); по оси абсцисс — время измерения (в ч).

жению его содержания в сыворотке. Достоверной разницы между группами А, Б и В не выявлено.

Результаты и их обсуждение

Для оценки абсорбции инсулина подкожной тканью используются метод определения содержания инсулина в сыворотке [16] и метод подкожной инъекции меченого ^{125}I инсулина с последующим измерением снижения радиоактивности в месте инъекции [5, 7]. Последний метод достаточно прост, однако является опосредованным и не исключает диссоциацию инсулина в месте инъекции. По этим причинам авторы остановились на первом методе.

Так как некоторые исследователи отмечают погрешности в результатах при использовании замороженной сыворотки [19], авторы получали сыворотку сразу после взятия крови с после-

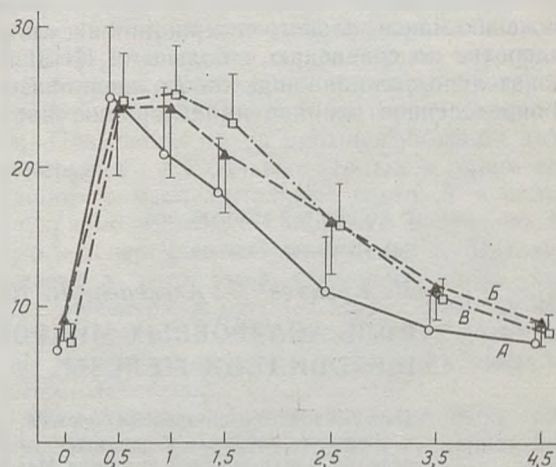


Рис. 5. Абсорбция человеческого инсулина короткого времени действия подкожной тканью у больных в зависимости от типа СД и вида лечения.

А, Б, В — группы больных.

дующими обработкой ПЭГ и замораживанием. Содержание ИРИ определяли в образцах после хранения в течение 2 мес. Установлено, что за исследованный период содержание ИРИ в сыворотке сохранялось на достаточно устойчивом уровне.

Абсорбция инсулина зависит от места инъекции [14], глубины инъекции [8, 11, 18], курения [10, 12], физической нагрузки [4, 13, 15], дозы и концентрации введенного инсулина [6, 10], вида инсулина [9—11, 20], температуры в месте инъекции [18] и т. д.

В настоящей работе авторы изучали абсорбцию инсулина подкожной тканью, соблюдая постоянство указанных условий.

До сих пор было много сообщений об абсорбции инсулина (актрапид 10 ЕД), введенного подкожно, у здоровых людей. Через 90 мин после его введения содержание ИРИ в крови достигало максимума, а через 5 ч возвращалось к исходному уровню [5]. При введении инсулина короткого времени действия в дозе 0,2 ЕД/кг подкожно примерно через 90 мин величина ИРИ в сыворотке достигала максимума — 65 мкЕД/мл.

При исследовании абсорбции инсулина у больных СД авторы изучали влияние уровня гликемии на абсорбцию инсулина. На основании проведенных исследований сделан вывод, что абсорбция инсулина короткого времени действия подкожной тканью не зависит от содержания сахара в крови в пределах 2,7—27,7 ммоль/л. При введении больным СД одного и того же количества инсулина с интервалом между исследованиями 7 сут показано, что кривые содержания ИРИ в крови почти не различались. Это указывает на хорошую воспроизводимость абсорбции инсулина подкожной тканью. Кроме того, поскольку величина ИРИ в сыворотке у больных ИНЗСД в двух группах — Б и В достигала максимума через 60—90 мин после подкожной инъекции 25—30 мкЕД/мл простого инсулина, считалось, что эти величины в основном совпадают с данными у здоровых людей.

При подкожной инъекции простого инсулина у больных ИЗСД с тонким слоем подкожного жира наблюдалась тенденция к более быстрому достижению максимального содержания инсулина в сыворотке по сравнению с больными ИНЗСД. Следовательно, толщина подкожного жира оказывает определенное влияние на абсорбцию инсу-

лина. Однако этот фактор не оказывал влияния на изменение содержания глюкозы в крови в течение суток.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что у больных СД со значительными колебаниями содержания глюкозы в крови в течение суток не нарушается абсорбция инсулина короткого действия через подкожную клетчатку. В дальнейшем целесообразно проведение исследований по изучению абсорбции инсулина средней продолжительности действия подкожной тканью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаи Фукио, Накамура Тэруо, Сэкино Кэичи и др. // Диагноз и лечение.— 1988.— Т. 76.— С. 1527—1532 (на яп. яз.).
2. Накамура Шигэу, Урата Томоко, Софуэ Намико и др. // Сборник трудов Япон. о-ва для применения ультразвука в медицине.— 1984.— Т. 45.— С. 383—384 (на яп. яз.).
3. Накамура Тэруо, Имамура Кэнъичи, Такэбэ Казуо. // Диагноз и лечение.— 1987.— Т. 75.— С. 2658—2633 (на яп. яз.).
4. Berger M., Halban P. A., Assal J. P. et al. // Diabetes.— 1979.— Vol. 28.— P. 53—57.
5. Berger M., Halban P. A., Girardier I. et al. // Diabetologia.— 1979.— Vol. 17.— P. 97—99.
6. Berger M., Cuppers H. J., Hegner H. et al. // Diabet. Care.— 1982.— Vol. 5.— P. 77—91.
7. Binder C. // Acta pharmacol. (Kbh.).— 1969.— Vol. 27.— Suppl. 2.— P. 1—84.
8. Binder C., Lauritzen T., Faber O. et al. // Diabet. Care.— 1984.— Vol. 7.— P. 188—199.
9. Galloway J. A., Root M. A., Pathmacher R. P. et al. // Diabetes.— 1973.— Vol. 22.— P. 471—479.
10. Galloway J. A., Spradlin C. T., Kentworth S. M. et al. // Diabet. Care.— 1981.— Vol. 4.— P. 366—376.
11. Hildebrandt P., Sestoft L., Nelsen S. L. // Diabet. Care.— 1983.— Vol. 6.— P. 459—462.
12. Klemp P., Starberg B., Madsbad S. et al. // Brit. med. J.— 1982.— Vol. 284.— P. 237.
13. Kovisto V. A., Ferig P. // New Engl. J. Med.— 1978.— Vol. 298.— P. 79—83.
14. Koivisto V. A., Ferig P. // Ann. intern. Med.— 1980.— Vol. 92.— P. 59—61.
15. Lauritzen L., Pramming S., Deckert T. et al. // Diabetologia.— 1983.— Vol. 24.— P. 326—329.
16. Micossi P., Cristailo M., Librenti M. C. et al. // Diabet. Care.— 1986.— Vol. 9.— P. 575—578.
17. Nakagawa S., Nakayama H., Sasaki T. et al. // Diabetes.— 1973.— Vol. 22.— P. 590—600.
18. Pickup J. C., Home P. D., Bilous R. W. et al. // Brit. med. J.— 1981.— Vol. 282.— P. 347—350.
19. Rudkowski R., Antony G. // Diabetes.— 1986.— Vol. 35.— P. 253—257.
20. Suesstrunk H., Morrel B., Zieger W. H. et al. // Diabetologia.— 1982.— Vol. 22.— P. 171—174.

Поступила 09.09.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.441-003.4-022.7-078

И. Крыстев, Ч. Алексиев, Н. Катранушкова, М. Марина, Т. Кантдарджиев, Я. Топов РОЛЬ АНАЭРОБНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В ГЕНЕЗЕ ТИРЕОИДИТОВ И КИСТ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научный институт внутренних болезней; микробиологическая лаборатория Института акушерства и гинекологии и Института заразных и паразитарных болезней; микологическая лаборатория, цитологическая лаборатория кафедры патологической анатомии Медицинской академии, София, Болгария

До настоящего времени при заболеваниях щитовидной железы бактериальной инфекции не придавалось особого значения. Роль бактериальной инфекции твердо доказана лишь при остром и подостром тиреоидитах [1, 4—6]. Однако в доступ-

ной нам литературе мы не нашли описания случаев подострого тиреоидита, вызванного анаэробными микроорганизмами. Только в отдельных случаях острого тиреоидита были выделены неспорообразующие анаэробы [1, 4]. Некоторые авторы сооб-

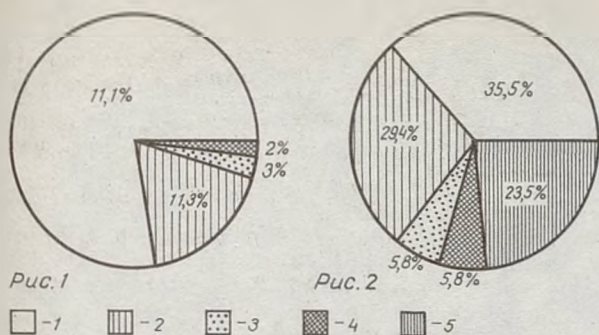


Рис. 1. Результаты микробиологического и микологического исследований у 98 больных с патологией щитовидной железы. 1 — микроорганизмы не обнаружены; 2 — анаэробы, 3 — аэробы, 4 — грибы.

Рис. 2. Результаты микробиологического и микологического исследований у 17 больных с тиреоидитом и кистами щитовидной железы.

5 — противогрибковые антитела. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

шают о возникновении подострого тиреоидита на фоне локальной инфекции, чаще всего связанной с заболеванием зубов [2].

В отличие от острого и подострого тиреоидитов при хроническом тиреоидите все еще господствует аутоиммунная терапия, хотя в последние годы появились работы, в которых на первый план выдвигается бактериальная инфекция, являющаяся модулятором последующих иммунных нарушений [3, 6].

При исследовании 456 проб, полученных при аспирационных биопсиях, в 118 из них нами было обнаружено наличие воспалительного процесса, а в 31 — значительное количество сегментоядерных лейкоцитов, что может свидетельствовать о бактериальном воспалении.

Наличие хронического воспалительного процесса у многих больных с патологией щитовидной железы (13—15 %) при отсутствии иммунных нарушений со стороны других органов и систем, общность лимфообращения для полости рта и щитовидной железы, частое микроабсцедирование у больных подострым тиреоидитом и наличие сегментоядерных лейкоцитов у части больных с тиреоидитом и кистами щитовидной железы навели нас на мысль о проведении микробиологического исследования аспирированного материала.

Материалы и методы

У 98 больных с патологией щитовидной железы, из которых 27 страдали диффузным эутиреоидным зобом, 28 — хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, 9 — узловым зобом, 8 — базедовой болезнью и 2 — папиллярной неоплазией, наряду с обычными методами исследования проводилась и тонкоигольная аспирационная биопсия. Аспирированный материал исследовали на наличие аэробных микроорганизмов (в глюкозном и кровяном агаре), грибов (на среде Сабуро), анаэробных микроорганизмов (на жидкой среде Комкова), вирусов (у больных подострым тиреоидитом). Также у больных подострым тиреоидитом из локтевой вены брали кровь для определения титра антител к следующим вирусам: аденовирусу, РС-вирусу, *Mycoplasma pneumoniae*, пситтакоза-орнитоза, риккетсии Борнети, гриппа А и В, реовирусу, вирусам парангриппа.

Материал для микробиологического исследования помещали в транспортные Stuartta среды фирмы «Bio-Merieux».

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты приведены на рис. 1.

У некоторых больных удалось выделить микроорганизмы, главным образом относящиеся к неспорообразующим микроорганизмам. Распределение их по нозологическим единицам следующее: хронический лимфоцитарный тиреоидит: *Propionibacterium* — 1, *Peptostreptococcus* ssp. — 4, *Bacteroides* spp. — 4, *Staphylococcus aureus* — 2, *Staphylococcus epidermidis* — 1; подострый тиреоидит: *Bacteroides* spp. — 1, *Peptostreptococcus* — 1; тиреоидные кисты: *Propionibacterium* — 2, *Bacteroides* spp. — 3, *Peptostreptococcus* — 1 (у больной со «свежей кистой», из которой эвакуировали 6—7 мл кистозного содержимого, четырехкратно удалось изолировать в чистой культуре один и тот же микроорганизм). *Candida albicans* выделили из кистозного содержимого у 2 пациентов.

Ни в одном аспирате, взятом у больных диффузным эутиреоидным зобом, базедовой болезнью, узловым зобом и с карциномой щитовидной железы, не удалось обнаружить микроорганизмов. Исследование на наличие вирусов и противовирусных антител у всех пациентов дало отрицательный результат.

Таким образом, из 98 пациентов с патологией щитовидной железы у 22 были выделены микроорганизмы, относящиеся в основном — 17 (77,2 %) больных — к неспорообразующим анаэробам, и только у незначительного числа больных были обнаружены аэробы (у 3) и грибы (у 2).

В связи с полученными необычными результатами впоследствии нами было проведено повторное исследование для описанных микроорганизмов и некоторых грибковых инфекций, но на другой базе (микробиологическая лаборатория Института заразных и паразитарных болезней). Исследование для грибов (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*) проводилось в микробиологической лаборатории при Медицинской академии. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Из обследованных 20 пациентов с подострым, хроническим тиреоидитом и кистами щитовидной железы анаэробные микроорганизмы были выделены у 1 пациента с подострым тиреоидитом, у 2 больных хроническим тиреоидитом и у 2 пациентов с инфицированными тиреоидными кистами. Повышение титра противогрибковых антител обнаружено у 4 больных. Только в одном случае нашли грамположительные кокки. У 1 мальчика двукратно выявляли грибковую инфекцию, близкую к аспергиллезной — *Alternaria*. Щитовидная железа у него была увеличена до II степени с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов. После лечения *Ketoconazol* (Nizogal) железа уменьшилась в размерах, стала мягче и безболезненной.

Всех больных подострым тиреоидитом, у которых были выделены анаэробы, успешно лечили только антианаэробными препаратами — *Metronidazol*, *Azlocillin*, *Lincomycin*.

До настоящего времени анаэробной инфекции придавалось значение только при остром тиреоидите. Нет сообщений относительно роли этой инфекции в возникновении и развитии подостро-

го, хронического тиреоидита и тиреоидных кист. Это может быть отчасти связано с методическими трудностями при культивировании анаэробных микроорганизмов и с еще более сложным определением противоанаэробных антител.

Однако вполне логично предположить, что, как и при заболеваниях других органов и систем, бактериальная инфекция щитовидной железы в зависимости от вирулентности бактериальной инфекции (в том числе и неспорообразующей анаэробной) и резистентности макроорганизма может протекать остро, подостро и хронически.

Данные литературы и полученные нами результаты подтверждают возможную роль неспорообразующих анаэробов в этиологии и патогенезе тиреоидитов и кист щитовидной железы, доказательством чего является следующее:

1) исследование проводилось при строгом соблюдении правил асептики и антисептики;

2) при наличии внешнего «загрязнения» целесообразно ожидать в большей части случаев выявления аэробной бактериальной инфекции;

3) в аспирационном материале, взятом у больных диффузным зобом, базедовой болезнью и узловым зобом, не найдено никаких микроорганизмов;

4) четырехкратная повторяемость одного из результатов у пациентки с тиреоидной кистой;

5) обнаружение одного и того же анаэробного микроорганизма из находящихся в анатомическом единстве щитовидной железы и кисты тиреоглоссального тракта;

6) отличный терапевтический эффект от применения антианаэробных средств у больных ти-

реоидитом, у которых из аспирата щитовидной железы были изолированы анаэробные микроорганизмы.

За последние годы наблюдается известное отступление от существующего положения о роли только иммунных механизмов в этиологии и патогенезе заболеваний щитовидной железы. Некоторые авторы предполагают, что микроорганизмы (*Yersinia enterocolitica*) играют роль пускового механизма в становлении иммунных нарушений при хроническом лимфоцитарном тиреоидите, другие исследователи доказывают, что в 50 % случаев нет никаких иммунных сдвигов [7].

Обнаруженные нами микроорганизмы у многих больных тиреоидитами и с тиреоидными кистами свидетельствуют об их роли в этиологии и патогенезе данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng A. F., Man D. W., French G. L. // J. Infect. — 1988. — Vol. 16, N 12. — P. 181—185.
2. Gallant J. E., Enriques R. E., Cohen K. L., Hammers L. W. // Amer. J. Med. — 1988. — Vol. 84, N 2. — P. 303—306.
3. Pertu G., Lind P., Ber O., Mose J. R. // Acta med. Austr. — 1987. — Bd. 14, N 1. — Suppl. — S. 11—14.
4. Queen G. S., Clegg H. W., Council J. C., Morton D. // J. Pediatr. Surg. — 1988. — Vol. 23, N 4. — P. 359—361.
5. Szpron A. H., Tepper S., Watson C. W. // Acta cytol. — 1985. — Vol. 29, N 3. — P. 449—453.
6. Vallonen V. V., Puntu P., Varis K. et al. // Acta med. scand. — 1986. — Vol. 219, N 1. — P. 105—111.
7. Volpe R. // Arch. intern. Med. — 1988. — Vol. 148, N 9. — P. 1907—1908.

Поступила 12.12.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 612.433.65:577.175.322].014.46.08

Л. М. Берштейн, В. Б. Гамаюнова, Т. Е. Порошина, Н. Н. Симонов, А. В. Гуляев, А. Д. Леончук, В. М. Дильман

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА

Лаборатория эндокринологии (зав. — проф. В. М. Дильман) НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (и. о. дир. — член-корр. РАМН Р. И. Вагнер) Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

Снижение концентрации гормона роста (ГР) в крови и снижение чувствительности (повышение порога) гипоталамических центров, регулирующих секрецию ГР, к ингибирующему эффекту глюкозы относится к числу наиболее частых изменений в состоянии эндокринной системы при старении [2, 20]. Причины подобных изменений могут быть сведены в обобщенной форме к двум взаимозависимым типам: нейральному, обусловленному в первую очередь нарушением синтеза и обмена нейромедиаторов в головном мозге, и метаболическому, связанному с изменением физико-химических свойств (в частности, липидного состава) и рецепторной функции мембран ГР-секретирующих клеток, а также с особенностями воздействия на эти клетки энергетических субстратов (прежде всего свободных жирных кислот и глюкозы) и ионов кальция [2, 10, 12, 13]. Отмеченное возрастное снижение продукции ГР, присутствующее также истинному ожирению, в свою очередь может быть, как полагают, одной из причин угне-

тения клеточного иммунитета [2, 17], характеризующего состояние метаболической иммунодепрессии [2]. С другой стороны, у части онкологических больных с впервые выявленным заболеванием отмечается повышение уровня ГР в крови [8], что расценивается как стимул к усиленному клеточному делению. Понятно поэтому, что изучение механизмов и возможностей коррекции разнонаправленных изменений продукции ГР и гомеостатической регуляции его секреции при состояниях, не связанных с органическим повреждением соматотрофов, представляет несомненную практическую важность. Настоящее исследование посвящено выяснению этих вопросов.

Материалы и методы

Обследованы больные фиброаденоматозом молочных желез и раком толстой кишки, эндометрия и молочной железы в состоянии клинической ремиссии. Возраст больных, как правило, превышал 50 лет ($55,2 \pm 1,2$ года). Интервал между предшествовавшей операцией или каким-либо другим лечением

и моментом начала обследования составлял не менее 6—12 мес. Обследование проводили в три этапа. На первом из них больным проводилась проба на толерантность к глюкозе (из расчета 40 г глюкозы на 1 м² поверхности), при этом определяли содержание ГР (с помощью радиоиммунологических наборов фирмы «Cea-Sen-Sorin» и ИБОХ АН Беларуси) и глюкозы (о-толуидиновым методом) в крови натощак и через 60 и 120 мин после нагрузки. После назначения лекарственных препаратов в среднем через 2—3 мес от начала их приема упомянутое обследование повторялось. Всего было проведено 72 подобных курса: у 69 больных, получавших лекарственные препараты, и у 3 — из группы «плацебо» (больные обследовались с интервалом 2—3 мес, в течение которых не получали лекарственных средств). Выбор препаратов определялся сложившимся в лаборатории и оправдавшим себя (в том числе при проведении метаболической реабилитации онкологических больных [2, 6]) интересом к ряду фармакологических средств, а также сведениями, имеющимися в литературе [7, 12, 18], и представлениями о нейтральной и метаболической регуляции секреции ГР.

Подбор препаратов осуществлялся таким образом, чтобы устранить имевшиеся у больных гормонально-метаболические нарушения в периферическом звене эндокринной системы и в то же время вызвать благоприятные изменения в гипоталамической регуляции секреции тропных гормонов. Поэтому среди выбранных препаратов были такие, основной эффект которых реализуется через центральные нейрорегуляторные пути [агонист α_2 -адренорецепторов клофелин — 0,15—0,23 мг/сут, антагонист дофамина метоклопромид (церукал) — 30—40 мг/сут и наком — 1—2 таблетки в сутки, сочетающий в себе агонист дофамина — левопу и ингибитор декарбоксилирования последней — карбидопу], и такие, влияние которых обусловлено вмешательством в жируглеводный обмен и в процессы передачи внутриклеточного сигнала [бигуаниды — адебит — 100—150 мг/сут и диформин — 1,5 г/сут, гиполипидемическое средство мисклерон — 1,5 г/сут, антиоксиданты — витамины Е и С — соответственно по 100 и 200 мг/сут, ингибитор биосинтеза простагландинов метиндол (индометацин) — 50—75 мг/сут, трентал (пентоксифиллин), угнетающий активность фосфодиэстеразы циклического АМФ, — 0,2—0,3 г/сут и кальциевый блокатор изоптин (верапамил) — 80—120 мг/сут].

На втором этапе работы (28 больных) оценивался эффект пяти комбинаций лекарственных препаратов: бигуанида диформина с агонистами дофамина: парлоделом (2,5—5 мг/сут) или L-ДОФА (0,5 г/сут) и с клофелином, а также антидиабетического производного сульфанилмочевины — бутамида (по 0,125 г 4 раза в день за 30 мин до еды) с клофелином и накомом. При комбинировании с диформином препараты назначались одновременно с ним в течение 2—2,5 мес, а при комбинировании с бутамидом — в течение 2 последних недель 1,5—2-месячного курса. До начала лечения и по его завершению проводился вышеупомянутый комплекс обследования с некоторой модификацией, заключавшейся в том, что больным в локтевую вену вводился постоянный катетер и кровь для исследования брали в сроки за 15 мин до пероральной глюкозной нагрузки и в процессе ее — 0, 30, 60 и 120 мин. У больных, получавших комбинацию бутамида с накомом и клофелином, наряду с другими показателями исследовали также состояние клеточного иммунитета (по реакции бласттрансформации лимфоцитов — РБТЛ) и функцию макрофагов (методы см. в [5]).

На заключительном этапе исследования у 28 больных, упоминавшихся во второй части работы, оценивали особенности секреции гормона до и после лечения в зависимости от топографии жира в теле и типа ожирения — андронидный (верхний) и гиноидный (нижний) [19]. При этом обследуемые с величиной отношения окружность талии/окружность бедер $\geq 0,85$ были отнесены к группе с первым (андронидным) вариантом, а с величиной этого отношения $\leq 0,84$ — к группе со вторым (гиноидным) вариантом. Статистическая обработка результатов осуществлялась общепринятыми методами на основании расчета коэффициентов t и p по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение

Данные о динамике концентрации ГР у обследуемых лиц при приеме выбранных фармакологических препаратов представлены на рис. 1 и 2. Наиболее заметного повышения базального уровня ГР по средним данным удается добиться при

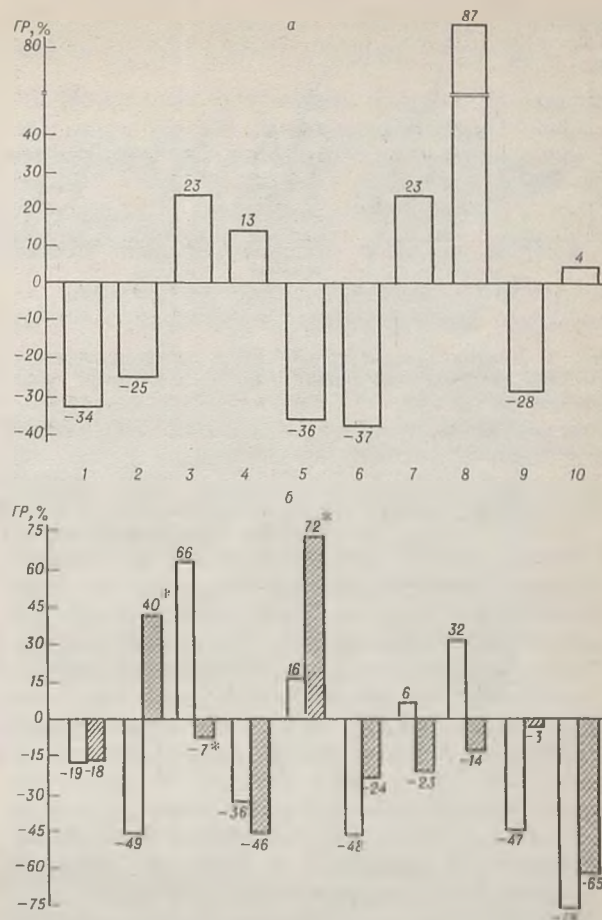


Рис. 1. Динамика базальной концентрации ГР в крови и реакции ГР на глюкозу в процессе лечения.

а — изменение базальной концентрации ГР к концу лечебного курса по отношению к исходному уровню (в %); б — реакция ГР на глюкозу (через 60 мин после ее перорального введения) до (светлые столбики) и после (за штрихованные столбики) лечения; результаты представлены в % по отношению к базальной концентрации ГР 1 — бигуаниды; 2 — мисклерон; 3 — антимины Е+С; 4 — метиндол; 5 — изоптин; 6 — трентал; 7 — наком; 8 — клофелин; 9 — метоклопромид (церукал); 10 — плацебо. Звездочкой обозначено достоверное изменение показателя после лечения в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$).

приеме клофелина и комбинации бутамида с накомом, а снижения — при назначении бигуанидов, трентала, изоптина и комбинации диформин+парлодел. Тем не менее ни в одной из названных групп отмеченные различия не достигали уровня статистической значимости. Порог чувствительности центров, регулирующих секрецию ГР, к гомеостатическому торможению глюкозой понижают комбинации витаминами Е и С ($p < 0,05$), наком и клофелин (тенденция), а повышают — мисклерон и трентал (в обоих случаях $p < 0,05$). Использование комбинаций с бутамидом сопровождалось некоторым повышением иммунологической реактивности, причем если усиление РБТЛ в группах бутамид+клофелин и бутамид+наком было примерно одинаковым (соответственно +65 % и +54,7 %), то стимуляция активности макрофагов была выражена в большей степени в группе бутамид+наком (+88,6 % против +39,0 % в группе бутамид+клофелин). У больных с отклонением избытка массы тела по сравнению с идеальным значением более чем на 20 % базальная концентрация ГР в крови ($1,65 \pm 0,35$ нг/мл) и реакция на глюкозу к 60 мин ($-12,7$ %) были более низкими, чем у больных с избытком массы

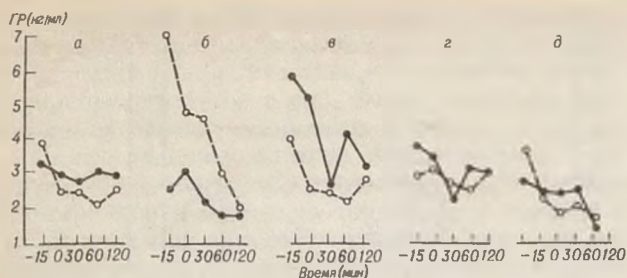


Рис. 2. Динамика концентрации ГР в процессе глюкозной нагрузки до (сплошная линия) и после (штриховая линия) лечения.

а — бутамид+клофелин; б — бутамид+наком; в — диформин+парлодел; г — диформин+L-ДОФА; д — диформин+клофелин.

менее 20 % (соответственно $2,45 \pm 0,57$ нг/мл и $-47,3$ %). С другой стороны, как независимо от величины избытка массы тела, так и при одинаковой ее величине и одинаковом возрасте обследуемых при отношении окружность талии/окружность бедер $\geq 0,85$ уровень базальной секреции ГР и ее чувствительность к тормозящему эффекту глюкозы были ниже, чем у женщин с величиной этого отношения $\leq 0,84$. Подобная закономерность сохранялась и после приема фармакологических препаратов, чего нельзя сказать об уровне инсулинемии, динамика которой в ответ на лечение (особенно, к 120 мин после глюкозной нагрузки) у больных с «верхней» и «нижней» формами ожирения была различной (см. таблицу).

Как полагают, гипоталамический контроль секреции ГР опосредован двумя основными факторами: стимулирующим, или ГР-рилизинг-гормоном (ГРРГ), и ингибирующим, или соматостатином (СТ) [7, 18]. Взаимодействие ГРРГ и СТ на уровне соматотрофов реализуется при участии уже упоминавшихся регуляторных механизмов — нейрального и метаболического. В зависимости

от природы внешнего или эндогенного стимула в усиление продукции ГР могут вовлекаться различные нейромедиаторные пути [13]. С другой стороны, как по мере старения, так и в ночные часы во время сна повышается порог чувствительности ГР-регулирующих центров к гомеостатическому торможению глюкозой¹, но сохраняется или даже усиливается реакция этих центров на ингибирующий эффект свободных жирных кислот [2, 10, 11, 14]. Кроме того, при старении и ожирении способность некоторых фармакологических препаратов (например, клофелина) модулировать секрецию ГР ослабевает [9], хотя сам ГР даже у лиц в возрасте 60 лет и старше сохраняет свое влияние на состав массы тела (увеличивая в нем, в частности, долю «тощей» массы) и на некоторые другие процессы [16].

С учетом всего вышесказанного в полученных в настоящей работе результатах обращают на себя внимание три момента: 1) особенности динамики уровня ГР на фоне применения изучавшихся лекарственных средств; 2) изменение состояния клеточного иммунитета и функции макрофагов в результате подобной терапии; 3) устойчивая связь характера секреции ГР в базальных условиях и при нагрузке глюкозой с типом жировотложения. Среди исследованных нами препаратов наиболее подробная информация о способности модифицировать продукцию ГР при достаточной длительности лечебного курса имеется, пожалуй, лишь в отношении клофелина, но и то, главным образом, в случае использования его у низкорослых детей [15]. Поэтому данные об эффекте клофелина и других лекарственных средств, полученные при обследовании не страдающих ор-

¹ Поскольку днем у молодых людей эта чувствительность восстанавливается, такой процесс может быть обозначен как «челночный (shuttle) механизм».

Особенности продукции ГР и инсулина и толерантность к глюкозе в процессе лечения у людей с различным типом жировотложения

Показатель, ср.знач. изме- нения	А. Нижний (гиноидный) тип Т/Б≤0,84 (m=0,8)±0,07)				Б. Верхний (андроидный) тип Т/Б≥0,85 (m=0,90±0,14)			
	время пробы с нагрузкой глюкозой							
	0 мин	30 мин	60 мин	120 мин	0 мин	30 мин	60 мин	120 мин
ГР, нг/мл:								
до лечения	3,5±0,8	2,3±0,3 (-34,2)	2,9±0,7 (-17,1)	—	2,6±0,8	2,6±0,7 (0)	4,1±1,0 (+57,7)	—
после лече- ния	4,8±1,4	2,8±0,4 (-41,9)	2,5±0,9 (-47,9)	—	2,6±0,7	2,6±0,6 (0)	3,3±1,0 (+26,9)	—
Инсулин, мкЕД/мл:								
до лечения	10,0±2,1	43,0±8,4 (+330)	44,5±14,4 (+345)	52,2±8,7 (+422)	16,9±4,1	78,7±26,4 (336)	96,9±22,5 (+473)	102,0±26,3 (+504)
после лече- ния	12,1±1,9	48,4±10,4 (+300)	69,0±16,8 (+470)	84,4±26,7 (+598)	14,0±3,4	77,4±18,2 (+452)	84,7±22,9 (+505)	66,3±13,0 (+374)
Глюкоза, мг%:								
до лечения	95,6±3,9	136,0±6,3 (+41,6)	144,8±12,0 (+51,5)	139,6±8,3 (+46,0)	92,9±6,4	138,6±14,2 (+49,1)	158,9±16,4 (+66,0)	146,3±12,7 (+57,5)
после лече- ния	80,6±5,6	117,4±9,3 (+45,6)	131,1±8,9 (+62,6)	120,7±6,9 (+40,1)	75,4±2,0	116,8±8,4 (+54,9)	143,6±10,6 (+90,4)	127,1±15,4 (+68,6)

Примечание. Средний возраст больных в группе А $54,1 \pm 1,9$ года, избыток массы тела $+28,3 \pm 3,3$ %; в группе Б — соответственно $54,5 \pm 2,0$ года и $+27,0 \pm 3,6$ %. Т/Б — отношение окружность талии/окружность бедра. В скобках — процент изменения.

ганическим повреждением соматотрофов женщин в возрасте старше 50 лет, вряд ли могут быть сопоставлены с материалами, содержащимися в литературе и характеризующими другие клинические ситуации. Еще в большей степени это касается результатов фармакологического воздействия на порог чувствительности ГР-регулирующих гипоталамических центров к гомеостатическому торможению глюкозой, так как, насколько нам известно, подобные исследования у людей, длительно получавших лекарственные средства, ранее не проводились.

Хотя, по нашим данным, препараты, отнесенные к группе нейтральных (в частности, клофелин и наком), по своему влиянию на базальную секрецию ГР и на чувствительность к глюкозе отличались от большинства препаратов метаболической группы (см. рис. 1), не исключено (и это также подтверждается рис. 1, б), что реакция на лечение определяется и исходным состоянием соматотропной функции. В то же время в случае бигуанидов, где в силу их антилиполитического действия можно было ожидать стимулирующего влияния на секрецию ГР, а был получен противоположный результат (см. также [1]), следует, по-видимому, принимать во внимание и другие «точки приложения» действия препаратов этой группы (вплоть до их возможного влияния на секрецию ГРРГ и СТ), что нуждается в дальнейшем изучении. Равным образом, хотя при использовании комбинации бутамида+наком стимулирующее влияние на функцию макрофагов было большим, чем при лечении комбинацией бутамида+клофелин, и это соответствовало различиям во влиянии перечисленных лекарственных комбинаций на секрецию ГР (см. рис. 2), нельзя исключить вероятность и прямого воздействия использованных нейтральных препаратов на систему иммунокомпетентных клеток, примеры чего можно найти в литературе [4].

Наиболее значимыми на этом фоне представляются данные о стабильно выявляемом различии в особенностях секреции ГР и ее регуляции глюкозой у лиц с «верхним» (андроидным) и «нижним» (гиноидным) типами отложения жира в теле (см. таблицу). Несмотря на то что такого рода наблюдения описаны впервые, они соответствуют более частому обнаружению гормонально-метаболических нарушений по типу синдрома канкрофилии при андроидном ожирении и представлению о роли гипоталамических возрастных изменений в развитии подобных нарушений [2, 3]. С другой стороны, тот факт, что применявшиеся фармакологические воздействия (в том числе бигуаниды) не смогли существенным образом повлиять на сцепленный с определенным типом жировоголожения характер секреции ГР, указывает на желательность использования в целях коррекции соматотропной функции подходов, связанных не только с уменьшением содержания жира в теле, но и с перераспределением (изменением топографии) жировых депо.

Выводы

1. При 1,5—2,5-месячной длительности лечебного курса повышению базального уровня ГР в крови способствуют клофелин и комбинация бута-

мид+наком, а снижению — бигуаниды, трентал, изоптин и комбинация диформин+парлодел.

2. Порог чувствительности центров, регулирующих секрецию ГР, к гомеостатическому торможению глюкозой понижают комбинация витаминов Е и С ($p < 0,05$), наком и клофелин (тенденция), а повышают — мисклерон и трентал (в обоих случаях $p < 0,05$).

3. Реакция на лечение отчасти определяется исходным состоянием соматотропной функции.

4. Использование комбинаций бутамида+наком и бутамида+клофелин вызывает стимуляцию клеточного иммунитета и функции макрофагов, причем, хотя в первом случае это сочетается с усилением секреции ГР, не исключено и непосредственное влияние нейтральных препаратов на иммунокомпетентные клетки.

5. При «верхнем» (андроидном) типе жировоголожения уровень базальной секреции ГР и ее чувствительность к тормозящему эффекту глюкозы более низки, чем при «нижнем» (гиноидном) типе, причем подобная закономерность сохраняется и после завершения приема фармакологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюкова Е. А., Зефирова Г. С., Касаткин Ю. Н. и др. // III Всесоюзный съезд эндокринологов. — М., 1972. — С. 322.
2. Дильман В. М. Четыре модели медицины. — Л., 1987.
3. Дильман В. М., Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Ревской С. Ю. // Гормоны в экспериментальной и клинической онкологии. — М., 1990.
4. Корнева Е. А., Шхинец Э. К. Гормоны и иммунная система. — Л., 1988.
5. Порошина Т. Е., Ревской С. Ю., Дильман В. М. // Лабораторная диагностика в клинической практике. — Л., 1982. — С. 402—407.
6. Dilman V. M., Berstein L. M., Yevlushenko T. P. et al. // Arch. Geschwulstforsch. — 1988. — Bd 58, N 3. — S. 175—183.
7. Diquez C., Page M. D., Scanlon M. F. // Clin. Endocr. — 1988. — Vol. 28, N 1. — P. 109—143.
8. Emerman J. T., Leahy M., Gout P. W., Bruchowsky N. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17, N 4. — P. 421—425.
9. Gil-Ad I., Gurewitz R., Marcovici O. et al. // Mech. Ageing Develop. — 1984. — Vol. 27, N 1. — P. 97—100.
10. Imaki T., Shibasaki T., Shizume K. et al. // J. clin. Endocr. Metab. — 1985. — Vol. 60, N 2. — P. 290—293.
11. Lucke C., Adelman N., Glick S. M. // Ibid. — 1972. — Vol. 35, N 3. — P. 407—412.
12. Maestri E., Gamellini L., Rossi G. et al. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17, N 5. — P. 482—488.
13. Mendelson W. B., Jacobs L. S., Gillin J. C., Wyatt R. J. // Psychoneuroendocrinology. — 1979. — Vol. 4, N 4. — P. 341—349.
14. Parker D. C., Rossman L. G. // J. clin. Endocr. — 1971. — Vol. 32, N 1. — P. 65—68.
15. Pintor C., Celia S. G., Loche S. et al. // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P. 1226—1229.
16. Rudman D., Feller A. G., Nagraj H. C. et al. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, N 1. — P. 1—6.
17. Schimpff R. M., Repellin A. M., Bozolla M. // C. R. Acad. Sci. Paris Ser. III. — 1989. — Vol. 309, N 1. — P. 29—34.
18. Tuomisto J., Mannisto P. // Pharmacol. Rev. — 1985. — Vol. 37, N 3. — P. 249—332.
19. Vague P., Vague Ph., Jubelin J., Barre A. // Fat Distribution During Growth and Later Health Outcomes. — New York, 1988. — P. 9—41.
20. Zadik Z., Challu S. A., McCarter R. J. et al. // J. clin. Endocr. Metab. — 1985. — Vol. 60, N 3. — P. 513—516.

Summary. The authors have assessed the effects of 7 metabolic and 5 neutral drugs and their combinations on the basal blood concentration of the growth hormone (GH) and on the sensitivity of GH-regulating centers to homeostatic glucose inhibition. No significant changes in GH basal level were

revealed. Nacom and a combination of vitamins E and C reduced the threshold sensitivity to glucose inhibition of the GH, whereas miscleron and trental elevated this threshold sensitivity. A combination of butamid and nacom had the highest stimulatory effect on the cellular immunity and macrophagal function, that may be mediated by enhanced GH secretion. In subjects with the 'superior' (android) type of obesity GH basal concentration and its sensitivity to glucose inhibition were lower than in those with the 'inferior' (gynoid) type, this being true after the drug discontinuation.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 612.433.664-055.1:612.661.08

Е. Е. Губернаторов, Г. А. Герасимов, В. П. Бершинский, С. А. Пивоваров, К. В. Орлов

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА У МУЖЧИН

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Секреция пролактина (ПРЛ) находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы [5], биологически активные нейропептиды [6], а также гормоны периферических эндокринных желез [17]. Однако доминирующая роль в регуляции секреции ПРЛ принадлежит дофамину (ДА), который является наиболее важным из эндогенных ПРЛ-ингибирующих субстанций [5, 17]. Источником происхождения ДА является тубероинфундбулярная дофаминергическая система гипоталамуса (ТИДА-система), представляющая собой часть сложной нейроэндокринной системы регуляции секреции ПРЛ [7]. Нарушения функциональной активности ТИДА-системы вовлечены в патогенез избыточной секреции ПРЛ. Если характер дофаминергической регуляции секреции ПРЛ у взрослых как в норме, так и при ряде патологических состояний достаточно хорошо исследован [1, 15, 16], то вопросы формирования нейроэндокринных механизмов регуляции секреции ПРЛ в онтогенезе человека остаются практически неизученными. Вместе с тем исследование данной проблемы представляется необходимым для понимания механизмов полового созревания.

Целью исследования явились изучение возрастной динамики секреции ПРЛ и анализ возрастных особенностей дофаминергической регуляции секреции ПРЛ у мальчиков от 3 до 15 лет.

Материалы и методы

Базальный уровень ПРЛ изучали у 161 испытуемого в возрасте от 3 до 25 лет. Испытуемые были представлены 7 возрастными группами: 1-я — 3—4 года (22 человека), 2-я — 5—6 лет (21), 3-я — 7—8 лет (25), 4-я — 9—11 лет (25), 5-я — 12—13 лет (22), 6-я — 14—15 лет (28), 7-я — 20—25 лет (18).

Для оценки характера дофаминергической регуляции секреции ПРЛ был использован фармакологический тест с применением препарата антагониста ДА метоклопрамида (церукала). Количество обследованных с помощью этого теста в каждой возрастной группе варьировало от 8 до 18. В динамике пробы определялась базальная концентрация ПРЛ в плазме, а также его уровень через 1 ч после введения препарата. Препарат вводили из расчета 0,1 мг на 1 кг массы. Метоклопрамид назначался по медицинским показаниям: в ходе подготовки к операции грыжесечения. Концентрацию ПРЛ определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы "Farmos Diagnostica" (Фин-

ляндия). Результаты исследования обрабатывались методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлена возрастная динамика секреции ПРЛ у мальчиков от 3 до 15 лет. Показано, что у мальчиков в возрастном диапазоне от 3 до 15 лет происходило статистически значимое снижение концентрации ПРЛ в плазме крови. Если у 3—4-летних детей концентрация ПРЛ составила $197,74 \pm 19,42$ мкЕД/мл, то у 14—15-летних подростков — $111,20 \pm 10,84$ мкЕД/мл ($p < 0,05$). У мальчиков в возрасте от 3 до 8 лет выявлен относительно высокий уровень ПРЛ, а в 9—11 лет происходило значительное снижение концентрации данного гормона по сравнению с предыдущими возрастными группами. В дальнейшем концентрация ПРЛ достоверно не изменялась.

Возрастная динамика изменения концентрации ПРЛ в ответ на введение метоклопрамида в виде величины абсолютного прироста уровня ПРЛ у мальчиков от 3 до 15 лет и у взрослых мужчин представлена на рис. 2. Показано, что через 1 ч после введения метоклопрамида концентрация ПРЛ статистически значимо увеличивалась по сравнению с исходным уровнем во всех исследованных возрастных группах, однако степень выра-

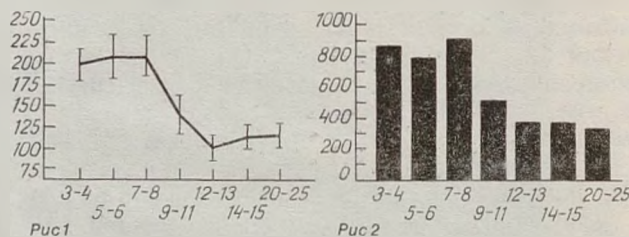


Рис. 1. Возрастная динамика уровня ПРЛ в крови у мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет и взрослых мужчин (20—25 лет).

По оси ординат — концентрация ПРЛ (в мкЕД/мл); по оси абсцисс — возраст, в годах.

Рис. 2. Динамика абсолютного прироста концентрации ПРЛ в ответ на стимуляцию метоклопрамидом у мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет и взрослых мужчин (20—25 лет).

По вертикали и горизонтально та же, что по осям ординат и абсцисс на рис. 1.

женности реакции зависела от возраста. Так, у детей от 3 до 8 лет выявлена более активная секреция ПРЛ в ответ на введение метоклопрамида, что выражалось в высоком абсолютном приросте концентрации ПРЛ (см. рис. 2).

Если у детей 3—4-летнего возраста концентрация ПРЛ составила $855,72 \pm 124,85$ мкЕД/мл, то у подростков 14—15 лет данный показатель составил $374,91 \pm 53,91$ мкЕД/мл ($p < 0,05$). Переломным этапом секреции ПРЛ является возраст 9—11 лет. Если в 3-й возрастной группе (7—8 лет) концентрация ПРЛ составила $898,73 \pm 98,57$ мкЕД/мл, то у мальчиков 9—11 лет этот показатель равнялся $505,41 \pm 76,22$ мкЕД/мл ($p < 0,05$). Вместе с тем выраженность реакции ПРЛ на введение метоклопрамида у мальчиков 9—11 лет достоверно выше, чем у взрослых мужчин. Это свидетельствует о том, что на данном возрастном этапе реакция лактотрофов на рецепторный антагонист ДА еще сохраняет определенную «избыточность» и отличается от характера реакции, свойственной взрослым.

В ранее проведенных исследованиях [11, 12] показана относительная стабильность уровня ПРЛ в крови у мальчиков от 2 до 12 лет. В нашей работе выявлено, что с возрастом концентрации ПРЛ снижается, и минимальный уровень данного гормона отмечен у мальчиков на начальных этапах пубертата. Возрастное снижение уровня ПРЛ отражает, по нашему мнению, процесс становления дофаминергического регуляторного контроля секреции этого гормона гипофизом. Проведенный анализ возрастных особенностей формирования дофаминергической регуляции секреции ПРЛ у мальчиков от 3 до 15 лет дает основания полагать, что на данном этапе онтогенеза рецепторный дофаминергический аппарат лактотрофов аденогипофиза в функциональном отношении достаточно хорошо сформирован. Введение рецепторного антагониста (метоклопрамида), действующего на D2-рецепторы аденогипофиза и не влияющего на процессы центрального и периферического биосинтеза и обмен ДА, вызвало значимое увеличение концентрации ПРЛ во всех исследованных возрастных группах. Дофаминергический рецепторный аппарат лактотрофов человека формируется в пренатальный период. Это подтверждается результатами исследований [9], показавшими влияние ДА, тиролиберина и эстрогенов матери на секреции ПРЛ и рецепторные структуры лактотрофов аденогипофиза плодов человека, а также выраженную реакцию лактотрофов на инфузию ДА у недоношенных новорожденных [8].

Результаты настоящего исследования показали, что в процессе формирования дофаминергической регуляции секреции ПРЛ у мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет можно выделить три основных этапа. Первый этап (от 3 до 8 лет) характеризуется относительно высоким базальным уровнем ПРЛ и выраженной реакцией на введение рецепторного антагониста ДА. На втором этапе (9—11 лет) происходит снижение базальной концентрации ПРЛ до уровня у взрослых и уменьшение выраженности реакции ПРЛ на блокаду D2-рецепторов. На третьем этапе (12—15 лет) формируется взрослый тип реакции секреции ПРЛ.

Важное место в регуляции центрального дофаминергического «тонуса» гипоталамуса отводится характеру активности ферментов биосинтеза ДА, прежде всего тирозингидроксилазы (ТГ) и ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) [4, 13]. Возможно, что снижение базального уровня ПРЛ и реакции на метоклопрамид у мальчиков 9—11 лет по сравнению с предыдущими возрастными группами отражает более высокий уровень центрального дофаминергического ингибиторного контроля, определяющийся повышением активности ТГ, фермента, лимитирующего скорость биосинтеза ДА. В наших исследованиях [2] показано, что возраст 9—11 лет является важным онтогенетическим этапом в процессе становления дефинитивного уровня активности ТГ. На этом возрастном этапе активность данного фермента статистически значимо выше, чем у 7—8-летних детей. Начиная с 9—11-летнего возраста активность ТГ не изменяется как у подростков, так и у взрослых. Таким образом, снижение реакции на метоклопрамид может быть связано с увеличением продукции эндогенного ДА. Другим фактором, влияющим на характер секреции ПРЛ, является соотношение уровня половых стероидов эстрадиола и тестостерона в крови. Известно, что эстрогены выступают на гипоталамическом уровне в качестве «антидофаминергического» фактора, оказывающего стимулирующее (в противоположность ДА) влияние на процессы биосинтеза и секреции ПРЛ. В то же время тестостерон потенцирует эффекты ДА [10, 14]. В исследовании [3] показано, что в возрасте от 9 лет до 21 года у лиц мужского пола происходит значимое возрастание коэффициента тестостерон/эстрадиол за счет более выраженного нарастания в динамике пубертата уровня эндогенов по сравнению с уровнем эстрогенов. Полученные данные о характере дофаминергической регуляции секреции ПРЛ особенно в период полового созревания позволяют более точно определить причину некоторых форм задержки полового созревания, прежде всего тех, которые связаны с избыточной секрецией ПРЛ.

Выводы

1. У мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет происходит достоверное снижение концентрации ПРЛ в плазме крови. Уровень данного гормона, характерный для взрослых мужчин, устанавливается в 9—11 лет.

2. В процессе полового созревания у мужчин происходит снижение реакции ПРЛ на блокаду D2-рецепторов (проба с метоклопрамидом), что отражает становление дофаминергической регуляции секреции ПРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Герасимов А. Г., Магамедова З. Б. // Возможности медикаментозного регулирования нарушений гипоталамо-гипофизарной осн.— Базель, 1983.— С. 134—138.
2. Губернаторов Е. Е., Орлов К. В., Бершинский В. П. и др. // Нов. исслед. по возраст. психол. и физиол.— 1991.— № 2.— С. 83—86.
3. Половое созревание мальчиков / Под ред. Д. В. Колесова.— М., 1985.
4. Babu G. N., Vijayan E. // Brain Res. Bull.— 1984.— Vol. 12.— P. 555—558.

5. Ben-Jonathan N. // *Endocr. Rev.*— 1985.— Vol. 4.— P. 25—63.
6. Brunl J. F., Van Vigt D., Marshall S. et al. // *Life Sci.*— 1977.— Vol. 21.— P. 461—466.
7. Del Pozo E., Brownell J. // *Horm. Metab. Res.*— 1979.— Vol. 10.— P. 143—172.
8. Erle T., Sulyok E., Vargu L. // *Biol. Neonat.*— 1983.— Vol. 44.— P. 219—223.
9. Gluckmann P. D., Grumbach M. M., Kaplan S. // *Endocr. Rev.*— 1981.— Vol. 2.— P. 363—390.
10. Gummet J. W., Lookingland S., Moore K. K. // *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*— 1986.— Vol. 183.— P. 448—453.
11. Guyda H. J., Friesen H. G. // *Pediat. Res.*— 1973.— Vol. 2.— P. 534—540.
12. Lee P., Joffe R. // *J. clin. Endoc. Metab.*— 1974.— Vol. 39.— P. 664—672.
13. Raymond V., Beaulieu M., Labri F. et al. // *Science.*— 1978.— Vol. 200.— P. 1173—1175.
14. Raymond M., Porter J. // *Horm. Res.*— 1985.— Vol. 22.— P. 142—152.
15. Serri O., Kuchel O., Bau N. // *J. clin. Endoc. Metab.*— 1983.— Vol. 56.— P. 255—259.
16. Spitz L., Halperin Y., Shito S. et al. // *Ibid.*— 1981.— Vol. 52.— P. 289—293.

17. Tuomisto J., Mannisto P. // *Pharmacol. Rev.*— 1985.— Vol. 37.— P. 249—332.

Поступила 30.01.92

Ye. Ye. Gubernatorov, G. A. Gherasimov, V. P. Bershinsky, S. A. Pivovarov, K. V. Orlov — AGE-SPECIFIC FEATURES OF DOPAMINERGIC REGULATION OF PROLACTIN SECRETION IN MEN

Summary. Age-specific time course of prolactin secretion and features of dopaminergic regulation of this hormone secretion were studied in boys aged 3 to 15 and in adult men aged 20 to 25. Blood plasma prolactin concentration was found reduced in boys, and this hormone level, characteristic for adults, sets up at the age of 9-11. Dopaminergic regulation of prolactin secretion undergoes three stages in boys: Stage 1 — hyperreaction to introduction of a receptor antagonist at the age of 3 to 8, Stage 2 — at the age of 9 to 11 — reduced reaction to D2 receptor blocking, though this reaction being much higher than in adults, and Stage 3 (at the age of 12-15) — development of a normal reaction characteristic of adults.

© Е. К. КОМАРОВ, 1993

УДК 616.154:577.175.62]-008.61-07:616.453-008.6

Е. К. Комаров

ОСОБЕННОСТИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЕЙ

Отдел эндокринологии репродукции женщины (зав.— проф. В. В. Потин) НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта (дир.— проф. Э. К. Айламазян) РАМН, Санкт-Петербург

Повышенная секреция андрогенов надпочечниками является частой причиной гиперандрогении у женщин и встречается приблизительно у 50 % больных с синдромом поликистозных яичников [9]. Патогенез этого нарушения остается недостаточно ясным. Одним из возможных механизмов предполагалось повышение функциональной активности коры надпочечников [10] вследствие нарушения центральной регуляции адренокортикальной функции [3]. Такое предположение согласуется с клиническими наблюдениями развития гирсутизма, аменореи и поликистозных изменений яичников в сочетании с типичными гормональными нарушениями после воздействия стрессорных факторов [1]. Одним из центральных механизмов, осуществляющих запуск стресс-реакции, является активность гипоталамической адренергической системы. В ряде исследований приведены данные о нарушении моноаминергической регуляции у больных с поликистозом яичников. В частности, известны представления о недостаточной дофаминергической ингибиции гонадотропной функции гипофиза при поликистозе яичников [7, 14], о повышении серотониновой активности у больных с поликистозом яичников в сочетании с гиперфункцией надпочечников [4]. Особая трудность при изучении центральных нарушений обмена моноаминов состоит в том, что большинство из них не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому содержание моноаминов в периферической циркуляции не отражает их активность в мозговых структурах. Отечественный препарат этимизол, проникающий через гематоэнцефалический барьер, оказывает стимулирующее влияние на мозговые структуры, регулирующие функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5], путем активации эндогенных норадреналина,

дофамина и серотонина [6]. Задачей настоящей работы явилось изучение гипоталамической моноаминергической регуляции функции коры надпочечников с помощью пробы с этимизолом у больных с гиперандрогенемией.

Материалы и методы

Обследована 31 больная в возрасте от 18 до 35 лет с гирсутизмом и различными нарушениями менструальной функции (аменорея — у 2 больных, олигоменорея — у 19, ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы цикла — у 10). Бесплодие наблюдалось у 11 женщин. У 6 больных имелось ожирение I—II степени. Контрольную группу составили 10 женщин в возрасте 18—37 лет без признаков андрогенизации и нарушений менструальной и репродуктивной функций. Пробу с этимизолом проводили путем внутривенного введения 5 мл 1,5 % раствора непосредственно после взятия крови для гормональных исследований в базальных условиях. Повторное взятие крови производилось через 15, 30 и 90 мин после введения этимизола. Определяли содержание в крови пролактина (ПРЛ), кортикотропина (АКТГ) и кортизола (К) радиоиммунологическим методом. Для выяснения роли отдельных моноаминергических систем у 23 больных проба с этимизолом была проведена повторно через 1 нед на фоне предварительного применения в течение 3 сут блокатора серотониновых рецепторов ципрогептадина (перитол) по 4 мг каждые 6 ч (7 больных), блокатора дофаминергических рецепторов метоклопрамида по 10 мг 4 раза в сутки (9 больных) и предшественника дофамина левопа по 250 мг каждые 6 ч (7 больных). С интервалом не менее 1 нед от времени проведения пробы с этимизолом проводилась стандартная проба с 2 мг дексаметазона, во время которой исследовали содержание тестостерона (Т) в крови радиоиммунологическим методом. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование матки и яичников. Полученные результаты обработаны статистически методом Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У 10 больных при исследовании установлена обычная форма синдрома поликистозных яичников (ПКЯ). У всех больных этой группы ультра-

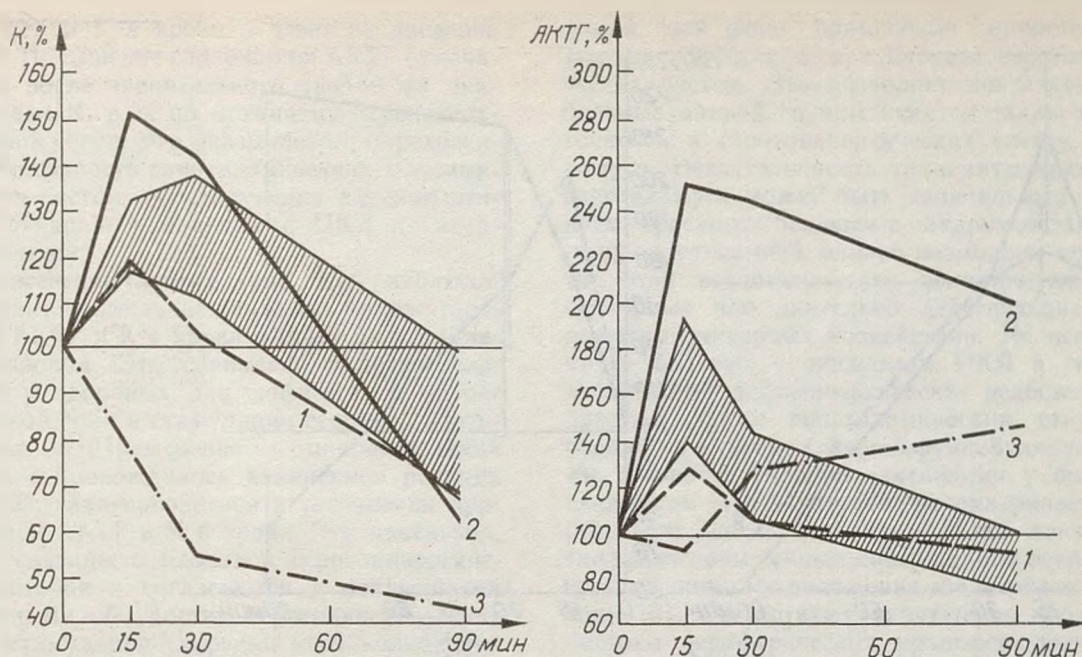


Рис. 1. Динамика содержания К и АКТГ в крови (в % к исходному уровню) во время пробы с этимизолом у больных с обычной формой ПКЯ (1), ПКЯ с надпочечниковым компонентом гиперандрогенемии (2), ПКЯ с гиперпролактинемией (3) и у здоровых женщин контрольной группы (заштрихованная область; $M \pm m$).

звуковым методом определялись увеличенные и поликистозно-измененные яичники. Экскреция 17-КС с мочой составляла $57,0 \pm 3,4$ мкмоль/сут и достоверно превышала соответствующий показатель в контрольной группе ($36,1 \pm 6,9$ мкмоль/сут).

Содержание Т в крови $2,75 \pm 0,61$ нмоль/л достоверно ($p < 0,02$) превышало показатель в контрольной группе ($1,42 \pm 0,15$ нмоль/л), а снижение его при пробе с дексаметазоном достигало лишь $86,7 \pm 5,3$ % от исходного уровня. Содержание ПРЛ в крови у больных этой группы составляло $269,5 \pm 49,5$ мМЕ/л и соответствовало нормальным величинам ($376,7 \pm 31,1$ мМЕ/л). У 8 больных синдром ПКЯ сочетался с функциональной гиперпролактинемией, достигавшей в среднем уровня $1006,0 \pm 191,8$ мМЕ/л. Экскреция 17-КС с мочой ($50,9 \pm 9,2$ мкмоль/сут) и содержание Т в крови ($2,89 \pm 0,47$ нмоль/л) у больных этой группы достоверно не отличались от соответствующих показателей в группе больных с обычной формой синдрома ПКЯ. У 13 больных синдром ПКЯ сочетался с надпочечниковым компонентом гиперандрогенемии. Экскреция 17-КС с мочой у больных этой группы составляла $94,8 \pm 12,9$ мкмоль/сут и достоверно превышала показатель в контрольной группе ($p < 0,01$) и в группе больных с обычной формой ПКЯ ($p < 0,01$). Содержание Т в крови ($2,00 \pm 0,25$ нмоль/л) не отличалось от уровня в контрольной группе, а подавление его дексаметазоном достигало $57,4 \pm 9,7$ % от исходного уровня, что достоверно ($p < 0,02$) превышало степень подавления в группе больных с обычной формой ПКЯ. Содержание ПРЛ в крови у больных этой группы ($290,5 \pm 48,4$ мМЕ/л) достоверно не отличалось от показателя в контрольной группе.

Результаты пробы с этимизолом у больных с гиперандрогенемией и у здоровых женщин представлены на рис. 1. Как видно, введение этими-

зола вызывает у здоровых лиц кратковременное повышение уровня АКТГ и К в крови, после чего он постепенно снижается до исходных величин и ниже. У больных с обычной формой синдрома ПКЯ реакция АКТГ и К на введение этимизола не отличалась от реакции в контрольной группе. У больных с синдромом ПКЯ и сопутствующей надпочечниковой гиперандрогенемией в ответ на введение этимизола отмечался достоверно более высокий прирост содержания АКТГ и К в крови по сравнению с реакцией в контрольной группе и в группе больных с обычной формой синдрома ПКЯ. Поскольку этимизол потенцирует использование собственных эндогенных резервов моноаминов, можно полагать, что у больных с ПКЯ и сопутствующей надпочечниковой гиперандрогенемией исходно повышена функциональная активность гипоталамических трансмиссерных систем, регулирующих функцию коры надпочечников. В отличие от контрольной группы содержание АКТГ в крови у больных с ПКЯ и надпочечниковой гиперандрогенемией оставалось повышенным до конца пробы, что не может рассматриваться как следствие воздействия этимизола, так как содержание К в крови начинает снижаться после 30 мин пробы. Длительно сохраняющийся повышенный уровень АКТГ в крови в этих условиях является результатом стимулирующего воздействия снижающимся уровнем К по механизму отрицательной обратной связи — его компонента, чувствительного к скорости изменения содержания К в крови. Этот компонент обратной связи опосредуется выделением кортиколиберина из центров гипоталамуса [8]. Высокая чувствительность этого механизма, по-видимому, является специфической особенностью больных с надпочечниковой гиперандрогенемией.

У больных с синдромом ПКЯ и сопутствующей гиперпролактинемией не наблюдалось увеличения

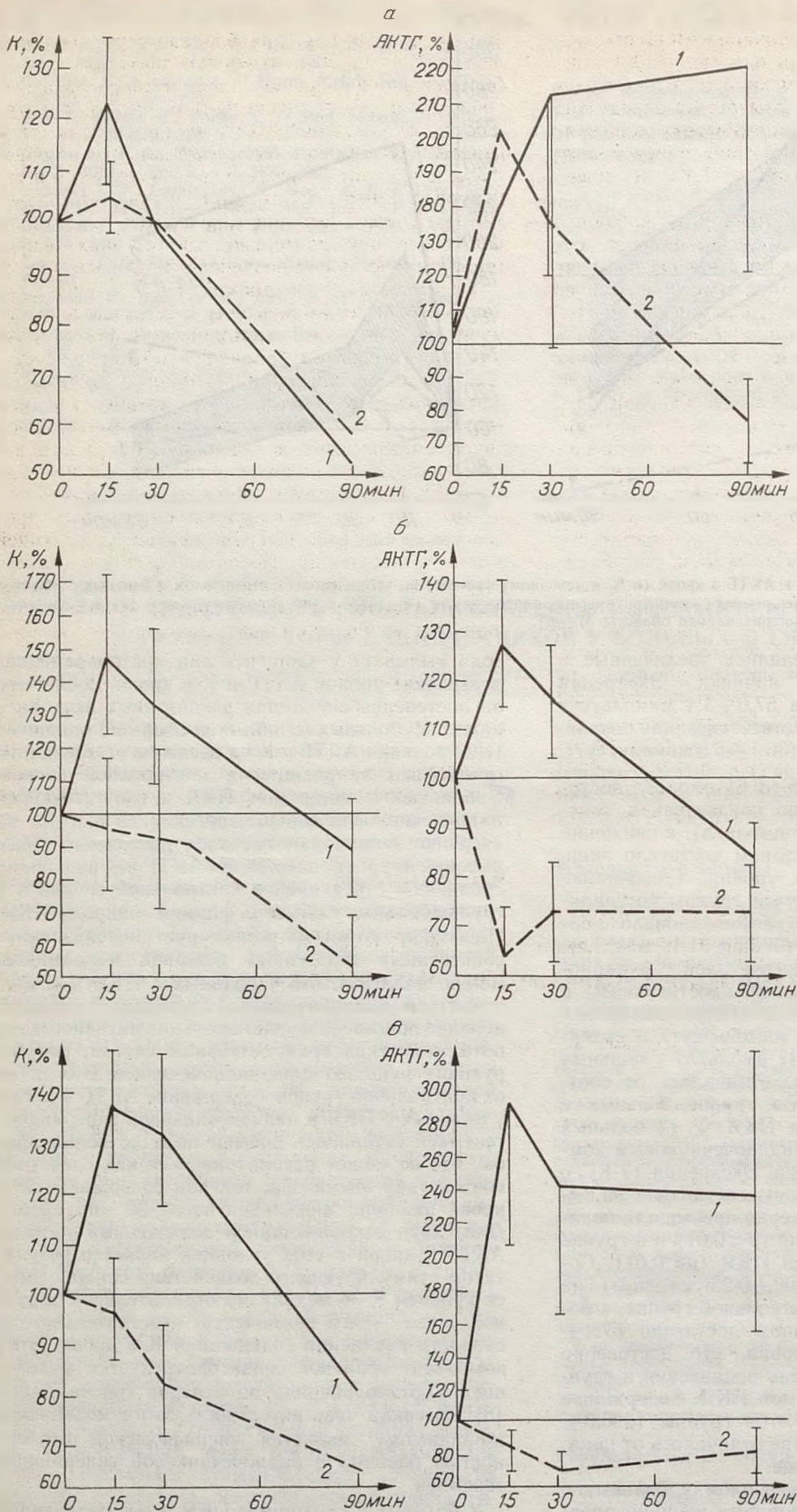


Рис. 2. Динамика содержания К и АКТГ в крови (в % к исходному уровню) во время пробы с этимизолом у больных с ПКЯ до (1) и на фоне приема (2) левопа (а), ципрогептадина (б), метоклопрамида (в).

уровня АКТГ и К в крови в ответ на введение этимизола. Повышение содержания АКТГ отмечалось лишь после значительного (на 50 %) снижения уровня К, т. е. по механизму отрицательной обратной связи. Это указывает на определенную недостаточность гипоталамических моноаминергических систем, регулирующих аденокортикальную функцию у больных с ПКЯ и гиперпролактинемией.

При применении левопы (рис. 2, а) наблюдалось лишь незначительное снижение прироста содержания АКТГ и К в крови в ответ на стимуляцию этимизолом. Это совпадает с представлением, что у здоровых лиц дофамин не играет существенной роли в стимуляции секреции кортиколиберина. Применение ципрогептадина (рис. 2, б) сопровождалось изменением реакции на этимизол, заключающимся в устранении прироста уровня АКТГ и К в крови. Эти изменения, вероятно, связаны с блокадой серотонинергических рецепторов и согласуются с полученными ранее данными об участии серотонинергических систем в стимуляции секреции кортиколиберина [13]. Ципрогептадин оказывает ингибирующее действие на вызванное серотином выделение кортиколиберина, но не влияет на стимулируемую кортиколиберинем секреторную АКТГ гипофизом [12].

Итак, результаты пробы с этимизолом у больных с синдромом ПКЯ и надпочечниковой гиперандрогенией могут рассматриваться как проявления повышенной активности гипоталамических серотонинергических систем, регулирующих секрецию кортиколиберина, и, таким образом, гиперандрогения у больных этой группы является следствием повышенной функциональной активности системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников.

Известно, что серотонинергические механизмы опосредуют стимулирующее влияние стрессорных воздействий, в частности инсулиновой гипогликемии, на секрецию ПРЛ. Поэтому возможно, что часто наблюдаемая гиперпролактинемия у больных с надпочечниковым компонентом гиперандрогении является также следствием повышенной активности серотонинергических трансмиссивных систем гипоталамуса, регулирующих секрецию ПРЛ. Блокада дофаминергических рецепторов метоклопрамидом (рис. 2, в) сопровождалась устранением прироста уровня АКТГ и К в крови в ответ на введение этимизола. Имеются данные, что метоклопрамид при внутривенном введении оказывает стимулирующее действие на секрецию АКТГ и К, опосредуемое кортиколиберинем [11]. Повторная стимуляция кортиколиберинем секреторной АКТГ сопровождается угнетением чувствительности кортикотрофов к повторному введению кортиколиберина [15]. По-видимому, сходный механизм наблюдается при применении метоклопрамида перед пробой с этимизолом. Аналогичный тип реакции на этимизол наблюдался у больных с синдромом ПКЯ и гиперпролактинемией (см. рис. 1), на основании чего можно считать, что у больных этой группы имеется недостаточность дофаминергических систем гипоталамуса. Однако тип реакции на этимизол у больных с синдромом ПКЯ и гиперпролактинемией также совпадает с типом реакции на этимизол, прово-

димой на фоне применения ципрогептадина (см. рис. 2, б), т. е. при блокаде серотонинергических систем. Это позволяет допустить, что у больных данной группы имеется также недостаточность и серотонинергических систем гипоталамуса. Недостаточность трансмиссивных систем гипоталамуса может быть изначальным нарушением, присущим больным с синдромом ПКЯ и гиперпролактинемией, однако возможно, что развитие этой недостаточности является следствием повторных или длительно действующих нейrogenных стрессорных воздействий. Не исключено, что у больных с синдромом ПКЯ и гиперпролактинемией дофаминергическая недостаточность присуща также гипоталамическим структурам, входящим в состав tuberoinfundibularной системы. Развитие гиперпролактинемии у больных с синдромом ПКЯ обычно рассматривается как результат избыточной стимуляции лактотрофов гипофиза повышенным содержанием эстрогенов в крови, однако это положение убедительно не доказано [2]. Отсутствуют наблюдения повышенной частоты периферических пролиферативных процессов у больных с ПКЯ при сопутствующей гиперпролактинемии. Несмотря на то что гиперэстрогения характерна для большинства больных с синдромом ПКЯ, гиперпролактинемия развивается лишь приблизительно у 1/3 больных. Полученные данные показывают, что развитие гиперпролактинемии у части больных с синдромом ПКЯ может быть опосредовано гипоталамической дофаминергической недостаточностью, снижением дофаминергического торможения лактотропной функции гипофиза и повышением чувствительности лактотрофов к циркулирующему уровню эстрогенов.

Выводы

1. У больных с обычной формой синдрома ПКЯ реакция АКТГ и К на введение этимизола не отличалась от типа реакции в контрольной группе.

2. У больных с синдромом ПКЯ и надпочечниковой гиперандрогенией наблюдается повышенная реакция АКТГ и К на введение этимизола, которая устраняется серотониновым антагонистом ципрогептадином. Это свидетельствует о том, что надпочечниковый компонент гиперандрогении обусловлен повышенной активностью серотонинергических гипоталамических систем, регулирующих секрецию кортиколиберина, и, следовательно, гиперандрогения является результатом повышенной функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

3. Наблюдаемая у больных с надпочечниковой гиперандрогенией гиперпролактинемия, возможно, обусловлена повышенной активностью гипоталамических серотонинергических систем, регулирующих секрецию ПРЛ, что подтверждается результатами функциональных проб.

4. У больных с синдромом ПКЯ и сопутствующей гиперпролактинемией реакция АКТГ и К на введение этимизола отсутствовала. Подобный тип реакции на введение этимизола наблюдался при блокаде серотониновой активности ципрогептадином и при блокаде дофаминергических рецепторов метоклопрамидом. Это свидетельствует о том, что у больных с синдромом ПКЯ и сопутствующей

гиперпролактинемией имеется недостаточность серотонинергических и дофаминергических трансмиссивных систем гипоталамуса.

15. Schopohl J., Hauer A., Kaliebe T. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1986.— Vol. 112, N 2.— P. 157—165.

Поступила 01.04.91

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е. А. // Акуш. и гин.— 1981.— № 7.— С. 6—8.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шилин Д. Е. // Пробл. эндокринол.— 1988.— № 2.— С. 75—83.
3. Комаров Е. К. // Латвийское науч. о-во эндокринологов: Симпозиум: Тезисы докладов.— Рига, 1988.— С. 101—102.
4. Коренева Г. П., Шикаева Ф. В., Ефименко Н. Ф. // Акуш. и гин.— 1982.— № 2.— С. 21—23.
5. Рыженков В. Е., Бехтерева Н. П., Сапронов Н. С. // Фармакол. и токсикол.— 1971.— № 2.— С. 189—191.
6. Сапронов Н. С. // Там же.— 1979.— № 3.— С. 216—221.
7. Cumming D. C., Reid R. L., Quigley M. E. et al. // Clin. Endocr.— 1984.— Vol. 20, N 6.— P. 643—648.
8. Jones M. T. (1978). Цит. по: Feek C. M., Marante D. J., Edwards C. R. W. // Clin. Endocr. Metab.— 1983.— Vol. 12, N 3.— P. 597—618.
9. Lobo R. A. // Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.— 1987.— Vol. 14, N 4.— P. 955—977.
10. Maroulis G. B. // Fertil. and Steril.— 1981.— Vol. 36, N 3.— P. 273—305.
11. Nishida S., Matsuki M., Adachi N. et al. // J. clin. Endocr.— 1987.— Vol. 65, N 5.— P. 995—1001.
12. Peiletier G., Desy L. // Cell Tiss. Res.— 1979.— Vol. 196.— P. 525—528.
13. Petraglia F., Facchinetti E., Martignoni E. et al. // J. clin. Endocr.— 1984.— Vol. 59, N 6.— P. 1138—1142.
14. Quigley M. E., Rakoff J. S., Yen S. S. C. // Ibid.— 1981.— Vol. 52, N 2.— P. 231—234.

© А. Б. ОКУЛОВ, Б. Б. НЕГМАДЖАНОВ, 1993

УДК 616.697-089

А. Б. Окулов, Б. Б. Негмаджанов

СЕКСТРАНСФОРМАЦИОННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Отдел детской хирургии (зав.— доктор мед. наук А. Б. Окулов) Центрального института усовершенствования врачей, детская городская больница № 7, Москва

В проблеме репродукции человека тесно переплетаются биологические, медицинские, социальные и философские аспекты. Формирование на ее основе науки о поле, расширение и углубление исследований в этой области связано с неблагоприятной демографической ситуацией. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков составляет 12—16 % [2]. В нашей стране ежегодно регистрируется до 2 млн подобных пар [2]. Это не может не отражаться на демографии, на решении задач, стоящих перед ней. Эти задачи невозможно решать без проведения исследований в области регуляции рождаемости, контрацепции, изучения наследственных заболеваний, влияния внешних воздействий на потомство. Эпидемиологический анализ показывает, что одной из причин бесплодия, ограничивающего выполнение основной видовой функции человека, являются приобретенные, врожденные (чаще) и наследственно обусловленные поражения репродуктивной системы.

В организации помощи больным с этой патологией в ее изучении возникает сложное, но объяснимое положение. Дело в том, что в силу исторических обстоятельств у нас сложилась наука о репродуктивной системе женщины [2] со всеми вытекающими организационными решениями. Вместе с тем наука о поле, о продолжении рода не может быть не ущербной, если в медицинском отношении искусственно отдается предпочтение жен-

ской половине. Мужская часть населения, в том числе дети, лишены специализированной помощи, тогда как различные формы поражения репродуктивной системы у них встречаются, к сожалению, не реже, чем у девочек и женщин. К примеру, гипогонадизм в мужской популяции составляет 3 %, крипторхизм у недоношенных — 30 %, у доношенных — 4 %, частота синдрома Клайнфельтера — 1 на 300—500 новорожденных, синдрома Шерешевского — Тернера — 1 на 500—20 000 новорожденных [2] и т. п. Большинство больных с теми или иными поражениями нуждаются в хирургическом лечении, постоянном медицинском наблюдении и помощи от рождения до окончания репродуктивного периода.

Анализ собственных наблюдений, а также данных литературы показывает, что повышение хирургической активности сопровождается заметным увеличением числа неудовлетворительных результатов. Так, почти у 90 % больных, поступивших к нам из других лечебных учреждений, выявляются те или иные нарушения в результате лечебно-диагностических и тактических ошибок. Проявляются они зачастую не сразу, а по достижении большими репродуктивного периода и социальной активности.

Особо отметим заболевания, лечение которых сопровождается осложнениями и опосредованно ведет к ограничению фертильности. Прежде всего

выделим так называемые традиционные, или «массовые» хирургические заболевания: паховую грыжу, водянку оболочек яичка и семенного канатика, варикоцеле, крипторхизм, поражения дивертикула Нукке и др. Осложнения составляют от 1—9 % (при поражениях отдельных структур паховой области) до 50 % (например, различные степени атрофии яичка после грыжесечения) и 57—72 % (атрофии яичка при лечении их острых заболеваний). Среди больных с «малыми» неклассическими формами поражений репродуктивной системы, например страдающих крипторхизмом, в повторных операциях нуждаются 8 %, гипоспадия отмечена у 30 %, гинатрезия — у 40 % и т. д. Упомянутые выше осложнения проявляются не только нарушениями анатомических соотношений в репродуктивной системе и нарушениями функций ее структур, но и отражаются на становлении психического статуса [2]. Иначе говоря, ряд заболеваний, неудачно корригируемых в детстве, сопровождается и психической инвалидизацией.

Необходимость ранней коррекции пороков развития репродуктивных органов становится общепризнанной. В основе коррекции лежат прежде всего психосоциальные показания для создания соответствия гениталий с адекватно выбранным полом воспитания до фиксации у ребенка социально-половой принадлежности.

В клиниках отдела детской хирургии Центрального института усовершенствования врачей и кафедры детской эндокринологии (зав.— проф. Э. П. Касаткина), в отделении детской гинекологии (руководитель — проф. Е. А. Богданова) Центра перинатологии, акушерства и гинекологии, в отделении детской гинекологии (зав.— Т. М. Глыбина) детской городской больницы № 3, в отделении гинекологии (зав.— Е. М. Юсим) центральной клинической больницы МПС № 4, в клиниках II кафедры хирургии (зав.— проф. А. С. Ермолов) Центрального института усовершенствования врачей на базе 2-го хирургического отделения (зав. Е. Ю. Гусев) центральной клинической больницы МПС № 1, в отделении эндокринной гинекологии (руководитель — А. А. Пишулин) Эндокринологического центра, в урологическом отделении (зав.— Д. Г. Равич) городской клинической больницы № 67 нами наблюдалось более 5000 больных в возрасте от 2 дней до 15 лет, а также более 300 больных женщин и мужчин в возрасте от 16 до 42 лет с разнообразной патологией органов репродуктивной системы.

Все больные разделены по группам в соответствии с нозологическими формами по классификации, предложенной нами в 1986 г. [2]. Большинство из них, особенно больные со сложными («классическими») формами нарушений половой дифференцировки, обследованы по разработанной диагностической программе [2], которая включает клинко-лабораторное, генетическое, морфологическое, специальное инструментальное (в том числе эндоскопию брюшной полости и половых протоков), рентгенологическое (с использованием в ряде наблюдений компьютерной томографии) и ультразвуковое исследования. Обследования завершалось биопсией гонад во время диагностической лапаротомии. Последняя зачастую становилась санирующей (удаление дериватов протоков

противоположного пола) или реконструктивной, нередко полной и одномоментной (как правило, при выборе женского пола воспитания).

Оценка результатов клинко-лабораторного и инструментального исследований позволяет наряду с выявлением особенностей нарушения гениталий обнаружить поражения других систем организма в 32 % наблюдений. Особенно часто страдают верхние мочевыводящие пути, что позволяет отнести больных, родившихся с пороками развития гениталий, к группе повышенного риска в отношении нефроурологической патологии. У больных, страдающих «классическими» формами нарушений половой дифференцировки, отмечены опухолевые процессы в гонадах (у 4,2 %), что позволяет отнести их к группе повышенного риска в отношении онкологических поражений. У больных с малыми формами нарушений половой дифференцировки (крипторхизм, «простая» гипоспадия), нередко выявляются сопутствующие пороки развития придатков яичек и семявыносящих протоков (агенезии, атрезии, кисты, эктопии и т. п.), что позволяет отнести их к группе риска по мужскому бесплодию [1, 2].

Разрабатываемые и рекомендуемые операции, большая часть которых защищена авторскими свидетельствами, в соответствии с установленным или выбранным полом воспитания разделяют на две большие группы: маскулинизирующие и феминизирующие. Первая группа включает способы низведения и фиксации яичек, уретропластику в 2—3 приема и одномоментно без отведения мочи с использованием прецизионного шва, тестикулярное эндопротезирование, фаллопластику, способы одномоментного удаления всех дериватов парамезонефрального протока, включая прием демукозации урогенитального синуса промежуточным доступом, успешно используемый нами с 1976 г., с удалением рогов матки и сохранившихся придатков, а также с одновременным восстановлением задней стенки промежуточной уретры, способы многоэтапной маскулинизирующей пластики у женщин, страдающих транссексуализмом. Вторая группа объединяет способы резекции гипертрофированных кавернозных тел с оставлением вентральной части головки с уздечкой (основная эрогенная зона), имитации половых губ из их кожного футляра и пластики больших половых губ; создания искусственного влагалища из сегмента толстой кишки, включая приемы его соединения с функционирующей маткой при синдроме Кюстера — Рокитанского, а также способы одномоментной полной феминизирующей пластики у мужчин, страдающих транссексуализмом, пластики крыловидной шеи при синдроме Шерешевского — Тернера и его фенокопиях, маммопластики и эндопротезирования молочной железы.

Урогенитальная хирургия имеет свои особенности. Хирургические действия рассчитываются на перспективу, особенно у детей, с предвидением и прогнозом развития ребенка вплоть до периода его психофизической, социальной и репродуктивной зрелости. Руководствуются при этом следующими принципами. Восстановленный или вновь сформированный орган должен обладать по мере возможности чувствительностью, соответствующей функциональной способностью, адекватным внешним видом. Зачастую реализация этих прин-

ципов становится трудным и многоэтапным процессом в зависимости от формы поражения. Объем коррекции фенотипа варьирует от устранения одного симптома (например, фимоза или низведение задержанного яичка) до полного изменения фенотипа (например, при транссексуализме) [5, 6].

Среди гонадных форм нарушения половой дифференцировки особое место принадлежит синдромам, в основе которых лежат хромосомные аберрации. Результаты наблюдений за 36 детьми в возрасте от 2 мес до 16 лет с синдромом Шерешевского — Тернера при катамнезе в течение 16 лет позволяют выделить 3 формы синдрома: типичную (45 XO), феминизирующую (45 XO; 46 XX), маскулинизирующую (45 XO, 46 XY). Степень недоразвития гонад при последних двух формах, а также выраженность симптомов зависят от количественного соотношения патологических и нормальных клонов и распределения их в организме. С учетом последнего формулируют и показания к хирургической коррекции. Так, при типичной и феминизирующей формах производят оперативную коррекцию крыловидной шиш методом Гроба в модификации Долецкого и Окулова. Удаление гонадных "streak", резекция гипертрофированного клитора, имитация малых половых губ показаны больным с маскулинизирующей формой, когда выявляется мозаицизм, особенно клеточные клоны XY, что грозит в дальнейшем опухолевым превращением гонад в 30—50 % случаев. Кроме того, клон XY индуцирует вирилизаций наружных гениталий, затрудняет постоянную циклическую терапию женскими половыми гормонами, подавляя реакцию на них молочных желез. Из 32 наблюдаемых 9 пациенток уже достигли соответствующего возраста и вышли замуж. Эти больные инфертильны.

Больные с синдромом Клайнфелтера (47 ХХУ) составили группу из 11 человек. Выделены две формы: типичная и с проявлениями неполной маскулинизации. В первом случае показания к хирургической коррекции фенотипа возникают в связи с гинекомастией, которая развивается в пубертате, во втором — в связи с крипторхизмом и гипоспадией. Больные инфертильны, в социальном плане адаптируются удовлетворительно.

Другую группу гонадных форм нарушений половой дифференцировки составили «чистые агенезии» половых желез (16 наблюдений), а также унилатеральный синдром персистирующего парамезонефрального протока (9), смешанный (асимметричный) дисгенезия яичек (109), синдром неполной маскулинизации (160), гонадальный бисексуализм (30) и раритеты — синдромы Рейфенштейна (1) и Ройера (1). Перечисленные синдромы имеют ряд общих признаков и отличаются некоторыми местными особенностями. Главными общими признаками служат нарушения в развитии или (и) строении наружных гениталий, клинически проявляющиеся гипоспадией (чаще) в сочетании с одно- или двусторонним крипторхизмом, нередко сопровождающимся паховой грыжей. В этих случаях хирургическая коррекция, производимая после или во время диагностической лапаротомии с биопсией гонад, состоит в удалении дериватов парамезонефрального протока, низведения и фиксации гонад с одновремен-

ным устранением паховых грыж, выпрямлении кавернозных тел и создании неоуретры. Для таких больных разработана программа медицинской реабилитации, включающая, кроме этапов диагностики, хирургического лечения, последующее наблюдение, в ходе которого устанавливают оптимальный срок начала заместительной гормональной терапии в соответствии с фиксированным полом воспитания, подбирают наиболее эффективную комбинацию гормональных препаратов. Катамнестические наблюдения показывают хорошую адаптацию больных: 33 из них создали семью, причем 22 с усыновлением детей.

Особую группу представляют больные с микропенисом (МП). Результаты комплексного обследования 77 больных в возрасте от 1 года до 18 лет позволяют сформулировать ряд положений. МП — половой член, размеры которого меньше возрастной нормы на 2,5 стандартного отклонения и более (по шкале Шонфельда) с анатомически правильным или смешанным строением гениталий, нарушением оси гипоталамус — гипофиз — гонады (гонадостат).

Выделяют истинный МП, когда нарушений его анатомической структуры нет (15 наблюдений) либо они есть (24) и кавернозные тела нечувствительны к андрогенам, а также ложный МП, когда размеры правильно сформированного полового члена (28 наблюдений) или полового члена, сформированного с анатомическими нарушениями его структуры, ниже возрастных норм, при этом чувствительность кавернозных тел к андрогенам сохранена. Последнее устанавливают с помощью аппликации на половой член 1 % тестостероновой мази.

Показания к маскулинизирующей коррекции, как правило, возникают в том возрасте, когда у детей прочно фиксировано ощущение и осознание своей мужской половой принадлежности. Опыт создания искусственного фаллоса у 14 детей и у 56 транссексуалов свидетельствует о сложности образования мочеиспускательного канала, многоэтапности операции. Кроме того, вновь сформированный половой член отвечает далеко не всем функциональным и косметическим требованиям. В связи с этим фаллопластику необходимо расценить как вынужденное мероприятие, показания к проведению которого обдумываются с особой тщательностью.

Феминизирующая пластика предусматривает смену пола. Показаниями к этому служат: размеры полового члена ниже возрастных на 2,5 стандартного отклонения и более; установление МП в возрасте до 2 лет, т. е. до фиксации половой аутоидентификации; отсутствие чувствительности кавернозных тел к андрогенам; глубокие повреждения тестикул. В этом случае осуществляют так называемую полную одномоментную феминизацию, которая, кроме кольпопозза, включает одновременно удаление мужских половых желез, пластику вульвы из кожи мошонки и кожного футляра резецированных кавернозных тел. Смена пола с последующей полной феминизирующей коррекцией осуществлена 9 детям. Заместительную гормональную терапию эстрогенами назначают с 12—14 лет. По результатам катамнестического наблюдения сроком 16 лет у 3 пациентов отмечена полная социальная адаптация.

Одну из многочисленных групп составляют больные с внегонадными формами нарушения половой дифференцировки, которые возникают в связи с генетическим дефектом рецепции андрогенов (синдром тестикулярной феминизации — СТФ) или высоким уровнем внегонадных андрогенов (врожденная дисфункция коры надпочечников — ВДКН). Оба синдрома (соответственно 107 и 266 наблюдений) клинически строго очерчены, хорошо описаны в литературе и не представляют для специалиста каких-либо диагностических трудностей. Отметим, что при частичной потере чувствительности к андрогенам полной маскулинизации наружных гениталий мужского плода не наступает. В таких случаях говорят о неполной форме синдрома тестикулярной феминизации, однако клинически до настоящего времени нередко ставят диагноз гипоспадии в сочетании с крипторхизмом. У всех детей в возрасте от 3 до 15 лет с СТФ создано искусственное влагалище.

Методом выбора, несмотря на его технические сложности и операционный риск, явился толстокишечный колюпоэз, поскольку влагалище, сформированное из кожи или тазовой брюшины, при отсутствии половой жизни или без расширения специальным протезом неминуемо ретрагируется. Полагая, что весь объем феминизирующей коррекции гениталий целесообразно выполнять до достижения ребенком школьного возраста, почти 30 % больных мы оперировали в возрасте до 7 лет.

Снижая возрастной ценз колюпоэза, мы испытывали затруднения деонтологического характера. Они состояли в том, что ни в отечественной, ни в доступной зарубежной литературе нет сообщений об операциях подобного рода у детей. Было опасение, что кишечный трансплантат без систематического бужирования сократится или даже сморщится вследствие рубцового перерождения.

Вот почему, начиная операции у детей, следили за естественным вживлением неовлагалища. По ряду этических соображений мы отказались от назначения бужирования, и целесообразность такого решения подтвердилась. В катамнезе всем больным проводилось рентгенологическое исследование с заполнением неовлагалища контрастным веществом. Обследование показало, что неовлагалище не только сохраняет свои размеры, но и растет адекватно развитию организма. Отдаленные функциональные и косметические результаты в сроки от 1 года до 14 лет прослежены у 63 человек: 36 регулярно реализуют половую жизнь, 16 из них замужем, 10 взяли на воспитание детей. Это говорит о хорошей социально-половой адаптации и реабилитации больных, об их моральном здоровье.

Феминизирующая пластика при ВДКН имеет целью создание наружных половых органов, по внешнему виду и функциональным возможностям приближающихся к женским. Синтез существующих многочисленных способов феминизации при этом синдроме позволил предложить методику, обеспечивающую наилучший косметический и функциональный эффект. Об этом свидетельствуют катамнестические наблюдения сроком более 20 лет: из 91 обследуемой 13 вышли замуж,

5 родили здоровых детей при помощи кесарева сечения.

Редкие формы нарушений половой дифференцировки включают синдром Майера — Рокитанского — Кюстера (88 наблюдений) и различные варианты аплазии влагалища при функционирующей матке (18 наблюдений). Всем этим больным выполнена операция по созданию искусственного влагалища из сегмента толстой кишки с пластикой входа в неовагину.

В ходе выполнения толстокишечного колюпоэза функционирующая матка имплантирована в купол неовагины. У 13 больных с аплазией влагалища и гематометрой имели место аплазия шейки (у 8) и атрезия цервикального канала (у 5). Всем этим 13 пациентам выполнение «утеронеовагинального» анастомоза сопровождалось созданием искусственной шейки матки из проксимальной части сегмента толстой кишки. В ходе длительного (7 лет) наблюдения у девочек отмечены менструации без клинико-лабораторных признаков эндометрита.

Из 106 больных, оперированных по поводу синдрома Майера — Рокитанского — Кюстера и аплазии влагалища при функционирующей матке, достигли зрелого возраста и живут половой жизнью 52 пациента, причем 43 отмечают наличие оргазма.

Другим редким нарушением половой дифференцировки является транссексуализм. Это стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное (соответствующее генетическому полу) формирование гениталий, гонад и вторичных половых признаков. В основе заболевания лежат необратимые нарушения половой дифференцировки структур мозга. Распространенность в популяции от 1:100 000 до 1:37 000. Соотношение мужчин и женщин от 8:1 до 1:1 [3, 4]. Средний возраст обращения к врачу 19—23 года, хотя осознание принадлежности к противоположному полу проявляется в раннем детстве. Секстрансформационным операциям предшествует длительная психиатрическая экспертиза.

По мнению ряда авторов [4—6], секстрансформация при транссексуализме не является сменой пола, а его восстановлением и приведением в соответствие с ним анатомии гениталий, вторичных половых признаков и, по возможности, гормонального фона пациентов.

При наличии комиссионных медицинских заключений, а также правильно оформленных юридических документов мужчинам проводят одномоментную полную феминизирующую пластику гениталий: гонадэктомию, создание искусственного влагалища из изолированного сегмента толстой кишки, вульвопластику с сохранением $\frac{1}{3}$ части головки полового члена, вентральной поверхности на всем протяжении и кожного футляра резецированных кавернозных тел с последующим созданием неоклitora, малых, больших половых губ, входа в неовагину. В последующем проводят постоянную заместительную терапию женскими половыми гормонами. При отсутствии роста молочных желез проводят их эндопротезирование.

Маскулинизирующая секстрансформация у женщин состоит из нескольких этапов, которые включают маст- и гемивариоэктомию (удаление обо-

их яичников, несмотря на заместительную гормональную терапию, приводит к быстрому увяданию), удаление матки, фаллопластику с использованием кожной уретры или созданием ее из утилизированного влагиалища, создание искусственного фаллоса, тестикулярное эндопротезирование, в последующем — постоянная заместительная терапия мужскими половыми гормонами.

Операции, производимые нами с 1978 г., осуществлены у 25 мужчин (из них 4 имели в прежней жизни 1—2 детей) и у 56 женщин (из них 1 имела ребенка). Их возраст — от 19 до 36 лет. Вышли замуж 6 секстрасформированных мужчин. Одна семья взяла на воспитание ребенка. Остальные осуществляют половую жизнь. Женились 30 секстрасформированных женщин. На разных этапах маскулинизирующей пластики находятся 9 пациентов. Усыновили детей 6 семей. В 3 случаях (женам пациентов, сменивших пол с женского на мужской) проведено искусственное оплодотворение.

Возможность проведения подобных операций находится в прямой зависимости от интеллектуального потенциала медицинского коллектива и уровня цивилизации общества.

Имеются и другие так называемые малые формы нарушения половой дифференцировки: «простая» гипоспадия, крипторхизм, пороки развития придатков яичка, семявыносящих протоков, варикоцеле, гинекомастия, ятрогенные поражения, возникающие при проведении «стандартных» операций на органах репродуктивной системы, а также в пограничных анатомических областях, при ряде острых ее заболеваний, требующих также хирургической коррекции (более 4500 наблюдений). Эти формы получают новую трактовку, что требует пересмотра сложившихся подходов к их лечению [2].

Итак, поражения органов репродуктивной системы многообразны по этиологии и клиническим проявлениям. Наибольшие трудности в лечении вызывает ряд сложных «классических» и малых форм, являющихся в основном следствием внутриутробного дефекта биосинтеза гормонов или снижения чувствительности к ним. К сожалению, первичная диагностика этих заболеваний часто запоздывает, что приводит к большому числу лечебно-тактических ошибок, нередко трагических в си-

лу их необратимости. В заключение отметим, что упомянутые в начале статьи психосоциальные причины, риск опухолевого превращения гонад, возможность острых осложнений в связи с неправильным их расположением, наличие сопутствующих пороков развития смежных органов и систем обуславливают необходимость раннего выявления таких больных и их обследования, проведения в наиболее ранние сроки полной хирургической коррекции в условиях специализированного стационара. Запоздалое обследование и лечение больных до пубертатного возраста чреваты тем, что показания к операции встают на грань витальных по суицидальным и онкологическим мотивам.

Таким образом, на стыке андрологии, гинекологии, сексологии, эндокринологии, хирургии и онкологии развивается наука о поле. Организация специализированного центра может способствовать концентрации больных, улучшению результатов их лечения, достоверности статистических разработок, изучению эпидемиологии поражений органов репродуктивной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубева И. В. Гермафродитизм: (Клиника, диагностика, лечение).— М., 1980.
2. Окулов А. Б. // Советская педиатрия.— М., 1987.— Вып. 5.— С. 240—301.
3. Окулов А. Б., Ермолов А. С., Юсим Е. М. и др. // Всероссийский съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы докладов.— Челябинск, 1992.— С. 299—300.
4. Benjamin H. The Transsexual Phenomenon.— New York, 1968.
5. Edgerton M. E. // Ann. plast. Surg.— 1984.— Vol. 13, N 6.— P. 473—476.
6. Laub D. K., Eicher W., Laub D. K. II // Plastic Surgery in the Sexually Handicapped/Ed. W. Eicher.— Berlin, 1989.— P. 113—128.

Поступила 23.01.92

A. B. Okulov, B. B. Negmadjanov — THE REPRODUCTIVE SYSTEM INVOLVEMENT AND SEX-TRANSFORMING SURGERY

Summary. The authors analyze the experience gained in the surgical treatment of more than 5300 patients aged 2 days to 42 years, suffering from various abnormalities of the reproductive organs. They describe the surgical policy in sex-transforming surgery (masculinizing or feminizing plasty of the genitals) and give recommendations on rehabilitation of the patients with involvement of the reproductive system organs in the postoperative period.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Е. А. ОСОКИНА, Н. Е. ВОЗНЮК, 1993

УДК 616.379-006.55-036.1

Е. А. Осокина, Н. Е. Вознюк

СЛУЧАЙ ИНСУЛИНОМЫ

Тульская областная больница (главный врач Л. М. Краснова)

Гормонально-активная β -клеточная аденома островков Лангерганса поджелудочной железы, или инсулинома — относительно редкое заболевание (1:10 000) [1]. С момента первого успешного удаления опухоли в 1929 г. число опубликованных наблюдений к 1982 г. лишь незначительно превысило 1000 [6]. В отечественной литературе

сообщалось о 282 случаях, из которых в 19 случаях опухоль имела злокачественный характер [4, 5]. Сложность распознавания заболевания подтверждается тем, что 1/3 всех публикаций — секционные находки.

Опухоль продуцирует инсулин в больших количествах, что обуславливает гипогликемические приступы. Эти гормо-

нально-обменные нарушения лежат в основе клинической картины болезни, в которой нередко доминируют нарушения нервно-психического характера, обусловленные особой чувствительностью нервных клеток головного мозга к недостатку глюкозы.

Диагностика заболевания представляет большие трудности. Период от появления первых клинических симптомов до установления правильного диагноза колеблется от 2 до 20 лет [2]. Длительное время в связи с общим характером симптомов больные наблюдаются у терапевтов, невропатологов, психиатров с диагнозами эпилепсии, неврозов, психозов, органических поражений головного мозга и т. д. Это происходит в основном в тех случаях, когда на протяжении 2—3 лет болезни, сопровождающейся явными приступами гипогликемии, у больных не исследуется содержание сахара в крови, не говоря о проведении специальных проб, применяемых для распознавания инсулиномы [5], или же взятие крови производится вне периодов приступов при отсутствии гипогликемии.

Опыт лечения больных инсулиномами подтверждает существующие мнения о разнообразии клинических проявлений заболевания [4]. Но тем не менее есть наиболее характерные признаки, объединенные триадой Уиппла: а) развитие нейропсихических нарушений с потерей сознания наотмаш или после физической нагрузки; б) гипогликемия ниже (40 мг%, 2,22 ммоль/л) во время приступа; в) быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара [3].

В связи с разнообразием клиники, редкостью описываемой болезни, трудностью диагностики представляет интерес описание каждого клинического наблюдения.

Приводим собственное наблюдение.

Больной С., 38 лет, поступил в эндокринологическое отделение областной больницы 6.06.89 с жалобами на приступы потери сознания, возникающие в ранние утренние часы или в ночное время, сопровождающиеся судорожным подергиванием конечностей, психоэмоциональным возбуждением, непроизвольным мочеиспусканием. Из анамнеза: с 1984 г. у больного отмечались запоры по 2—3 дня с последующим развитием абстиненции. Последние 2 года, в основном после приема алкоголя, стали отмечаться состояния, характеризующиеся утратой сознания и генерализованными судорожными приступами. Больной неоднократно лечился стационарно в наркологическом диспансере, обследовался в нейрохирургическом отделении с подозрением на объемный процесс головного мозга. Так как в клинической картине преобладали серии генерализованных припадков с сумеречным расстройством сознания, дезориентацией, эпизодами возбуждения и галлюцинациями, с диагнозом: энцефалопатия с эпилептиформным синдромом, алкогольный делирий, он был переведен в психиатрическую больницу, где подобные состояния повторялись в ранние утренние часы. При этом впервые было обращено внимание на показатели углеводного обмена. Гликемический профиль: 1,4—2,5—6,9 ммоль/л.

В связи с подозрением на инсулиному больной был переведен в эндокринологическое отделение областной больницы. При поступлении состояние удовлетворительное, питания повышенного (рост 180 см, масса 96 кг), кожные покровы бледные, частота сердечного сокращения 80 в минуту, АД 120/80 мм рт. ст. Больной на вопросы отвечает односложно, темп мышления замедлен, взгляд фиксирован в одной точке, мимика бедная.

Клинический анализ крови и биохимические показатели не изменены. В анализах мочи однократно выявлена протеинурия 0,089 г/сут. Колебания гликемии в дневное время — 2,0—5,7 ммоль/л, в ночные часы — 1,6—5,5 ммоль/л. ЭЭГ — диффузные изменения биоэлектрической активности с элементами вовлеченности стволовых структур. В динамике на ЭЭГ — диффузное снижение функции мозга, повышение активности срединных структур по эпитипу. Ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы без патологии.

Через час от начала пробы с голоданием у больного начался приступ судорог с потерей сознания и непроизвольным мочеиспусканием (сахар крови 1,7 ммоль/л). Обращало внимание нарастание тяжести приступов и возрастающее количество глюкозы (до 120 мл 40 % раствора), необходимой для их купирования. Больной был выписан 5.07.89 с рекомендациями частого дробного питания, на фоне которого отмечена прибавка массы на 20 кг.

Повторная госпитализация для оперативного лечения — 17.08.89, а 25.08 у больного удалена опухоль (диаметр 1,5 см) в области головки поджелудочной железы. (Оперировал доктор мед. наук К. Н. Казеев, ассистент — хирург областной больницы Н. А. Козлова).

При гистологическом исследовании обнаружены солидно-трабекулярные комплексы, разделенные прослойками соединительной ткани, клетки мономорфные с базофильной цитоплазмой, округлыми темными ядрами с многочисленными ядрышками, в фиброзной строме местами встречаются группы подобных клеток, по краю ткани поджелудочной железы с очаговыми кровоизлияниями, островки Лангерганса разной величины, чаще уменьшены в размерах.

Патологогистологическое заключение: инсулинома с умеренным инфильтративным ростом.

Послеоперационный период осложнился панкреатическим свищом, но приступов гипогликемии не отмечалось, значительно уменьшились проявления энцефалопатии.

Таким образом, анализ приведенного случая свидетельствует о том, что клинические признаки инсулиномы могут длительно затушевываться при наличии у больного сопутствующего алкоголизма с проявлениями делирия, алкогольной деменции. Своевременное оперативное лечение может способствовать не только выздоровлению больного, но и его социальной адаптации. Энцефалопатия при сочетании инсулиномы и алкоголизма может носить смешанный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берменер П. Б. и др. // Клин. мед. — 1984. — № 4. — С. 135—136.
2. Гервасиев В. Б., Егорова И. А. // Хирургия. — 1983. — № 11. — С. 62—65.
3. Калинин А. П., Радбиль О. С., Нурманбетов А. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — № 2. — С. 40—46.
4. Карпенко В. Г., Левин Ю. В. // Хирургия. — 1984. — № 6. — С. 3—6.
5. Марков И. Н. // Там же. — 1978. — № 9. — С. 23—28.
6. Николаев О. В., Вейнберг Э. Г. Инсулома: (хирургическое лечение). — М., 1968. — С. 10—15.

Поступила 30.01.92

ОБУЧЕНИЕ САМОКОНТРОЛЮ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© А. Н. МАТКОВСКАЯ, 1993

УДК 616.681-007.41-08-036.8

А. Н. Матковская

РОЛЬ СЕМЬИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ КРИПТОРХИЗМА

Центральный институт усовершенствования врачей, Москва

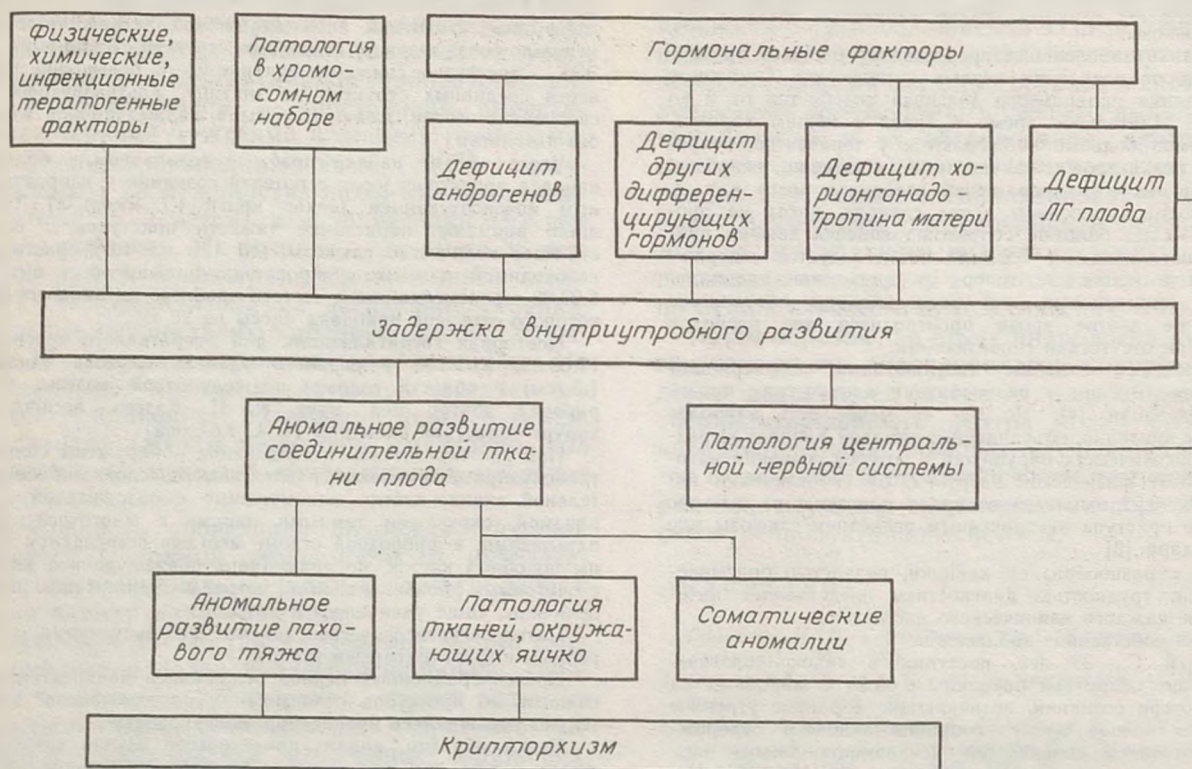
Профилактика и терапия бесплодия являются актуальной социальной задачей. Согласно статистическим данным, в 50 % всех случаев стерильных браков повинны мужчины. Одной из причин мужской стерильности является крипторхизм, так как несвоевременное или неправильное его

лечение приводит к нарушению сперматогенной функции.

Успехи в борьбе с последствиями крипторхизма во многом зависят от ознакомления родителей с основными вопросами клиники, диагностики и лечения крипторхизма.

Раннее выявление заболевания, своевременное обращение

Патогенез аномалий опускания яичек



к врачу-специалисту, начало лечения в возможно более ранние сроки, тщательное соблюдение врачебных предписаний на этапе до излечения крипторхизма у детей являются залогом предупреждения гипогонадизма и бесплодия у взрослых, перенесших в детстве крипторхизм. Решение этих задач невозможно без активности родителей, заинтересованных иметь счастливых детей и здоровых внуков.

На этапе излечения от крипторхизма (после нормализации положения яичек) роль окружения больного не снижается, а возрастает, поскольку ребенок, перенесший крипторхизм, нуждается в наблюдении эндокринолога вплоть до окончания пубертатного периода. Это необходимо для профилактики и коррекции возможных осложнений, таких, как гипогонадизм (недоразвитие яичек) и его проявлений в виде недоразвития наружных половых органов, слабого развития вторичных половых признаков (оволосения на лице и теле, омушествования голоса, телосложения и т. д.).

Подростки и мужчины, нуждающиеся в заместительной терапии мужскими половыми гормонами, нередко тяжело переживают свою «неполноценность», несмотря на то что при помощи препаратов удается добиться достаточного развития половых органов, вторичных половых признаков и даже достаточной интенсивности либидо. Неуверенность в своих силах лишает их жизнь полноты, рождает комплекс неполноценности. Преодолеть это состояние труднее, чем не дать ему возникнуть. Последнюю проблему поможет преодолеть чуткое умелое окружение больного.

И совершенно особую роль приобретает окружение мужчины, перенесшего крипторхизм и страдающего бесплодием, при выборе спутницы жизни.

Будущей свекрови желательно подавить в себе неприязнь к планируемой невестке, если она уже имеет ребенка. Если сын, перенесший крипторхизм, женился на девушке и в браке нет детей, не следует концентрировать усилия на обследовании только невестки. Более целесообразно обратиться за помощью в учреждение, занимающееся «искусственным осеменением».

Для ознакомления населения с проблемой крипторхизма приводим краткие сведения о патогенезе (схема 1), клинике, диагностике (схема 2) и лечении заболевания.

В среднем частота данного заболевания составляет от 0,18 до 3,6 %.

Термин «крипторхизм» происходит от слов *criptos* — скрытый, *orchis* — яичко. Под этим термином понимают расположение яичка вне мошонки, причем неполную миграцию

яичек (тестикул) принято называть ретенцией, а неправильное опускание, когда яичко уходит со своего обычного пути, — эктопией. Для обозначения подвижного, расположенного в паху яичка, которое может быть с легкостью перемещено исследующей рукой в мошонку, употребляется термин «ложный крипторхизм».

Клиника

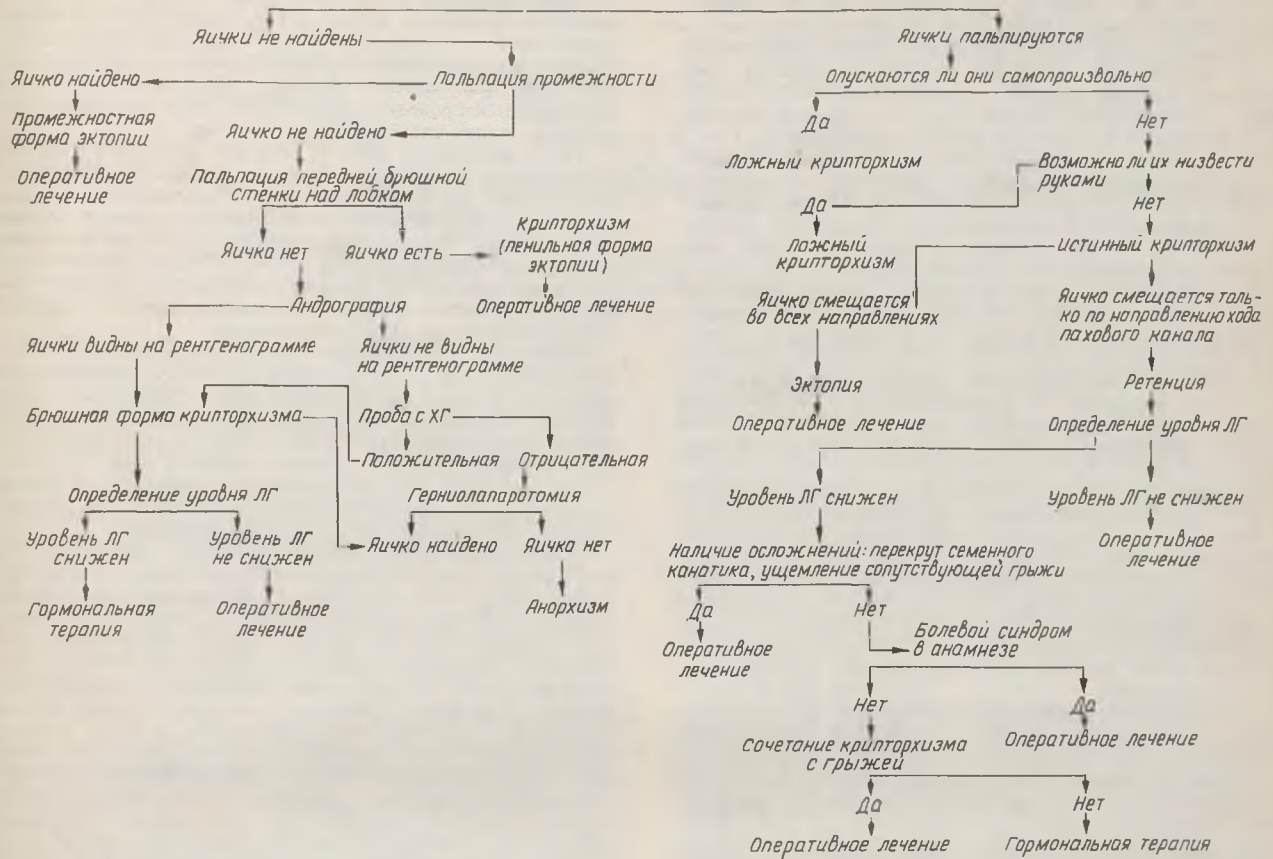
Основным симптомом крипторхизма является дистопия яичек, расположение их вне мошонки. Дистопическое расположение яичек нередко сопровождается их повреждением. Повреждение яичек у больных крипторхизмом в определенном проценте случаев представляет собой врожденную дисгенезию гонад. В тех случаях, когда задержанное яичко не является дисгенетическим, само расположение вне мошонки со временем приводит к развитию в нем дегенеративных изменений. С возрастом появляется фиброзирование интерстициальной ткани. Фиброзу и гиалинозу подвергаются и семенные каналы. Дифференциация семенного эпителия в неопущенных тестикулах нарушается. Причиной повреждения задержанных тестикул считают прежде всего их дисгенезию (изначально недоразвитые яички) и аутоиммунный процесс, развившийся вследствие нарушения целостности иммунологических барьеров, что имеет место при расположении яичка вне мошонки. Особенно ярко выражено повреждение яичек у больных, в анамнезе которых отмечены боли в области задержанного яичка. Вышеперечисленные повреждающие факторы приводят к тому, что неопустившиеся яички остаются недоразвитыми, уменьшенными в размере.

Морфологические изменения в задержанных тестикулах заметны уже с рождения. К 5—7 годам они зачастую становятся необратимыми. У больных крипторхизмом прежде всего страдает сперматогенная (репродуктивная) функция. Несвоевременное лечение приводит к бесплодию в 70 % случаев, особенно при двусторонней форме крипторхизма. Постепенно нарушается и андрогенная функция неопущенных тестикул. Таким образом, поражение тестикулярной ткани при крипторхизме затрагивает обе функции яичек: репродуктивную и гормональную.

Недоразвитой, маленькой остается мошонка. При одностороннем крипторхизме половина мошонки на стороне задержанного яичка меньше по размеру, чем другая половина. Шов мошонки при этом смещен в сторону задержанного яичка (симптом Томашевского).

Жалобы: отсутствие яичек в мошонке

Пальпация области пахового канала



Крипторхизм представляет собой аномалию внутриутробного развития, точнее, симптом задержки внутриутробного развития. У таких больных нередко наблюдаются и другие врожденные аномалии. Наиболее часто встречаются следующие: расширенное переносье, варусная девиация мизинца, эпикантус, узкое небо, диспластичные ушные раковины, неправильный прикус, поперечная ладонная складка, положительный и касательный метакарпальные симптомы, патология грудной клетки, искривление позвоночника, пупочная грыжа, паховая грыжа, патология формы черепа, антимонголоидный разрез глаз, врожденный экзофтальм, патология мочевыделительной системы. Реже наблюдаются врожденный вывих бедра, врожденные пороки сердца, атрезия анального отверстия, гипоплазия мышц живота, врожденная глухонмота. Крипторхизм является одним из характерных симптомов ложного мужского гермафродитизма, частым, хотя и необязательным симптомом любого из известных хромосомных заболеваний.

У 83,3 % больных крипторхизмом имеют место те или иные отклонения от нормального развития ЦНС, достоверно чаще, чем у здоровых мальчиков, встречается тучность.

К проявлениям врожденной аномалии ЦНС можно отнести также наблюдаемую у части больных крипторхизмом патологию гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы, а именно снижение экскреции лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Суммируя все сказанное выше, можно отметить, что крипторхизм имеет следующие клинические проявления: 1) диспластические симптомы со стороны различных органов; 2) патологию ЦНС и как ее следствие ожирение и патологию гонадотропной функции в виде снижения экскреции ЛГ; 3) аномалии процесса опускания тестикул (ретенция и эктопия), сопровождающиеся их прогрессирующей с возрастом дегенерацией.

Лечение

Существуют два способа лечения больных крипторхизмом: оперативный и гормональный.

Хирургическое лечение (орхиопексия) преследует цель опустить яичко в мошонку и тем самым предотвратить прогрессирование дегенеративных изменений, связанных с его аномальным расположением.

С целью гормональной терапии при крипторхизме применяют гонадотропные гормоны — отечественные и зарубежные препараты хорионического гонадотропина (ХГ): хориогонин, гонадотропин хорионический, профази, а также гонадотропины гипофизарного происхождения (префизон). Биологический эффект названных гормонов близок эффекту ЛГ, необходимого для нормального роста и развития яичка.

В последующие годы появились сообщения об успешном интраназальном применении криптокура (гонадотропин-рилизинг-гормон) для лечения крипторхизма.

Как показали исследования последних десятилетий, у большей части больных крипторхизмом уровень ЛГ снижен. Именно дефицит ЛГ и обуславливает эффективность гормональной терапии крипторхизма. Действительно, гормональная терапия эффективна только у больных со сниженным уровнем собственного гормона.

Механизм низводящего яичко действия ХГ долгое время оставался невыясненным. Некоторый свет на эту проблему пролили работы М. Т. Георгиевой и А. Н. Матковской, показавших, что препарат способствует разрыхлению и ослизнению (за счет накопления мукополисахаридов) соединительной ткани пахового канала, что облегчает процесс опускания яичка.

Согласно рекомендациям ВОЗ (1973), ХГ назначают в следующих разовых дозах: детям от 2 мес до 2 лет — 250 МЕ, от 3 до 5 лет — 500 МЕ, от 6 лет и старше — 1000 МЕ. Препарат вводят внутримышечно 2 раза в неделю в течение 5 нед подряд. Повторный курс проводят через 8 нед.

Применение больших доз нередко приводит к осложнениям в виде преждевременного появления признаков полового созревания (вторичного полового оволосения, увеличения полового члена), длительных эрекций, болей в области задержанных яичек, ускорения дифференцировки костей.

Помимо внутримышечного, существует и внутрипаховый (локальный) способ введения ХГ, разработанный М. Т. Георгиевой.

При применении этого метода препарат вводят транскутанно длинной тонкой иглой в область пахового канала. Разовая доза ХГ — 600—750 МЕ. Курсовая доза при одностороннем крипторхизме — 1800—2250 МЕ, при двусторонней задержке яичек — 3600—4500 МЕ. Таким образом, при местном методе введения ХГ требуется значительно меньшая доза препарата, чем при классическом внутримышечном способе, и курс лечения короче. Кроме того, при местном введении ХГ не наблюдается побочного действия препарата.

Работы последних лет показали, что результат лечения во многом зависит от сроков и характера проведенного лечения. В этом отношении представляют интерес данные о состоянии андрогенной и сперматогенной функции яичек у 96 мужчин 18—28 лет, которым в детском возрасте было проведено лечение по поводу крипторхизма.

У большинства мужчин, у которых яички опущены в мошонку в возрасте 8—10 лет, имелись нарушения и андрогенной, и сперматогенной функций, т. е. первичный гипогонадизм.

У лиц, леченных по поводу крипторхизма в возрасте до 7 лет, показатели и андрогенной, и сперматогенной функций оказались лучшими. Эта закономерность характерна как для одностороннего, так и для двустороннего крипторхизма.

Большое значение имеет также факт лечения ХГ. У всех больных крипторхизмом, леченных до орхиопексии ХГ, обнаруживаются лучшие показатели и сперматогенной, и андрогенной функций яичек, т. е. даже в случаях явной неэффективности гормонального лечения, когда больных приходится долечивать оперативно, терапия ХГ — весьма важный фактор профилактики гипогонадизма и бесплодия у больных крипторхизмом. На основании вышесказанного следует рекомендовать шире использовать гормональное лечение больных крипторхизмом.

Для больных крипторхизмом крайне важна диспансеризация, которая осуществляется эндокринологом. Она включает следующие этапы: 1) выявление больных крипторхизмом, 2) лечение, 3) последующее наблюдение вплоть до окончания периода полового созревания и появления сперматогенеза.

Выявлять больных крипторхизмом должны все врачи, проводящие осмотр в родильном доме, поликлинике, детских коллективах. Выявленные больные направляются к эндокринологу. Последний регистрирует больных как ложным, так и истинным крипторхизмом в соответствующую диспансерную карту.

Дети с ложным крипторхизмом, если последний не сочетается с гипогонадизмом, в лечении не нуждаются.

Среди детей с истинным крипторхизмом эндокринолог отбирает больных, нуждающихся в безотлагательном оперативном вмешательстве (1-я группа; больные крипторхизмом, осложненным ущемленной грыжей, перекутом семенного канатика; больные с наличием боли в паху на стороне неопущенного яичка в настоящем или прошлом; больные, имеющие сочетание крипторхизма с клинической грыжей), а также больных, у которых вряд ли можно ожидать эффекта от консервативной терапии (2-я группа; больные с эктопией яичка и ложным мужским гермафродитизмом).

Больные 1-й и 2-й групп получают направление на операцию. После операции они продолжают наблюдаться у эндокринолога. Если поликлиника имеет возможность определять уровень ЛГ в моче или в крови, то больным с низким уровнем названного гормона показано лечение ХГ 2 раза в год в возрастных дозах, указанных выше (см. дозы, рекомендованные ВОЗ в 1973 г.).

Больные с повышенным или нормальным уровнем ЛГ в моче в лечении ХГ не нуждаются.

Если в поликлинике нет возможности определить уровень ЛГ, после операции больные 1-й и 2-й групп получают один пробный курс лечения ХГ в указанных выше возрастных дозах.

Появление в период лечения таких осложнений, как продолжительное напряжение полового члена, болезненные эрекции, покраснение мошонки, оволосение на лобке, свидетельствует о необходимости прекратить лечение. У этих больных в организме достаточное количество собственных гонадотропных гормонов. При отсутствии названных осложнений курсы лечения ХГ повторяют 1—2 раза в год до 10-летнего возраста.

Третью группу составляют больные крипторхизмом, у которых в настоящее время нет показаний для оперативного лечения. Этим детям лечение начинают с введения гонадо-

тропина в возрастных дозах. Неэффективность двух курсов гормонального лечения диктует необходимость направлять больных на оперативное долечивание. Возникновение в период лечения ХГ указанных выше осложнений служит показанием для прекращения гормонального лечения.

Если поликлиника, где наблюдается больной, имеет возможность определять уровень ЛГ в моче, лечение ХГ проводится только в тех случаях, когда уровень ЛГ снижен, во избежание появления вышеуказанных проявлений передозировки препарата (см. лечение больных 1-й и 2-й групп). Не рекомендуется проводить орхиопексию ранее чем через 2 нед после последней инъекции ХГ.

После низведения яичек в мошонку больные 3-й группы наблюдаются у эндокринологов и получают такое же лечение, как больные 1-й и 2-й групп. С 11- до 12,5-летнего возраста лечение не проводится в ожидании периода полового созревания. При отсутствии последнего с 14 до 16—17 лет проводится лечение только ХГ. С 16—17 лет при наличии гипогонадизма применяется заместительная терапия мужскими половыми гормонами (сустанон, омнадрен, тестенат), которые предпочтительно вводить парентерально.

Одной инъекции в месяц сустанона или омнадрена в дозе 1 см³ внутримышечно бывает достаточно для развития вторичных половых признаков и удовлетворительной эрекционной способности даже больным с выраженной андрогенной недостаточностью. Тестенат имеет более короткий период действия и его вводят чаще (1 раз в 2 нед).

До последнего времени практическая медицина не располагала достаточно эффективными средствами для воздействия на нарушенную сперматогенную потенцию.

В последнее время появился препарат из группы так называемых «малых андрогенов» — провирон, который не столько повышает андрогенную насыщенность организма, сколько стимулирует сперматогенез. В оптимальной дозировке препарат не подавляет гипоталамо-гипофизарную функцию. Провирон назначают в дозе 12,5—25 мг/сут в течение 50—60 дней, под контролем спермиограмм, уровня ЛГ и ФСГ в крови каждые 20—30 дней приема препарата. Суточную дозу принимают в 2—3 приема. Больные, получающие провирон, отмечают улучшение потенции, повышение либидо. Если в период лечения провироном нет улучшения сперматогенеза или наблюдается подавление уровня ЛГ или ФСГ в крови, то дозу снижают наполовину. Отсутствие улучшения сперматограммы на фоне приема сниженной дозы провирона свидетельствует о его неэффективности и служит показанием для отмены препарата.

Под влиянием провирона наблюдаются значительные сдвиги в состоянии сперматогенеза: увеличивается содержание сперматозоидов в эякуляте, существенно повышается количество активно подвижных сперматозоидов. Лечение неэффективно у больных с выраженным гипогонадизмом и азооспермией. Своевременная диагностика, лечение в оптимальные сроки, обоснованный метод выбора лечения, диспансерное наблюдение и проведение лечения после низведения яичек в мошонку — необходимые меры для профилактики таких последствий крипторхизма, как гипогонадизм и бесплодие.

Роль родителей ребенка, страдающего крипторхизмом, заключается в своевременном выявлении отсутствия яичек в мошонке и немедленном обращении к специалисту — эндокринологу.

В период лечения больного родители должны помнить, что от их исполнительности, педантизма в выполнении назначений врача зависит будущее сына и его потомства.

Список литературы, рекомендуемой по данному вопросу

Георгиева М. Т. Клинически экспериментали проучвания въерху крипторхизма в детската възраст: Автореф. дис.— София, 1969.

Диагностика и лечение крипторхизма у детей: Метод. рекомендации.— М., 1990.

Матковская А. Н. // Педиатрия.— 1989.— № 11.— С. 91—93.

Матковская А. Н., Ибрагимов Г. В., Чуваков Г. И., Куклина Н. И. // Вопросы эндокринологии.— М., 1989.— С. 32—34.

Скородок Л. М., Савченко О. Н., Коган М. Б., Красницкая Л. Н. // Пробл. эндокринологии.— 1984.— № 6.— С. 33—38.

Hedinger Chr. The Histopathology of the Cryptorchid Testis.— München, 1977.— P. 29—37.

Поступила 01.10.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 612.629.018.08

Е. В. Секретарева, Ф. И. Промина, Н. И. Флерова

ГОРМОНАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МАТКИ КРЫС ПОСЛЕ ЕЕ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСИМПАТИЗАЦИИ

Лаборатория физиологии и патологии эндокринной системы (зав. — проф. В. Г. Шаляпина) Института физиологии им. И. П. Павлова (дир. — акад. РАН В. А. Говырин) РАН, Санкт-Петербург

В настоящее время не существует убедительных данных, свидетельствующих о существенной роли женских половых стероидов в генезе роста узлов при фибромиоме матки у женщин, так как во многих случаях при этом заболевании гормональный статус сохраняется неизменным [6]. Не удается объяснить данный феномен и повышением концентрации рецепторов эстрадиола (E_2) в фиброматозных узлах, которая могла бы обеспечить возрастание чувствительности к этому гормону, стимулирующему ростовые процессы в матке [2, 4, 6]. Ранее мы обнаружили повышенное содержание рецепторов лишь в тех узлах, которые состоят преимущественно из миоцитов (миомы). В узлах, состоящих в основном из соединительнотканых элементов (фибромы), концентрация рецепторов E_2 оказалась, наоборот, сниженной [2]. Можно думать, что повышение чувствительности клеток фибромиомы к эстрогенам связано с прогрессирующей денервацией растущего узла [5]. Настоящее исследование предпринято с целью проверки этой гипотезы, учитывая то обстоятельство, что вопрос о взаимодействии катехоламинов (КА) и половых стероидов на уровне органов-мишеней до настоящего времени сравнительно мало изучен.

В качестве объекта исследования служила матка, которая, как известно, является мишенью для половых стероидов — E_2 и прогестерона (П). Десимпатизацию матки проводили путем внутриматочного введения симпатолитика изобарина (гуанетидина), который, по данным литературы, резко снижает содержание КА в адренергических нервных окончаниях и клетках ганглиев [3, 8]. Для устранения эндогенного гормонального фона у крыс удаляли яичники за месяц до начала опытов. В качестве морфологических критериев действия E_2 и П на матку использовали число желез миометрия, высоту люминального эпителия и объем ядер миоцитов. Эти параметры сравнивали с показателями рецепции E_2 и П в цитозольной и ядерно-миофибриллярной фракциях матки.

Материалы и методы

Использовали взрослых беспородных самок крыс. Двустороннюю овариэктомию производили под эфирным наркозом. Изобарин вводили ненаркотизированным крысам через цервикальный канал с помощью притупленной иглы от шприца «Рекорд». Цервикальный канал расширяли мандреном. Препарат вводили трижды в дозе 17 мг в 0,08 мл HCl, нейтрализованной карбонатом натрия. Первое введение осу-

ществляли спустя месяц после овариэктомии, второе — на следующий день, третье — через неделю после второго введения. Животных забивали через 2 нед после последнего введения изобарина.

Гормоны вводили внутримышечно в течение 10 дней, начиная сразу после окончания введения изобарина и заканчивая за 24 ч до забоя. Масляный 0,1 % раствор динпропионата E_2 вводили в дозе 1 мкг/животное, а 1 % масляный раствор П — в дозе 1 мг/животное.

После декапитации животных матки извлекали, промывали в физиологическом растворе и гомогенизировали на холоду в 10 объемах ТЭМД-буфера (трис-HCl — 5 мМ, ЭДТА — 1 мМ, Na_2MoO_4 — 10 мМ, дитиотреитол — 5 мМ). Изучение рецепции проводили по методике, подробно описанной в наших предыдущих работах [1, 6, 7]. Белок определяли по методу Брэдфорда.

Концентрацию норадреналина в матке определяли радиоферментным методом с помощью стандартного набора «КАТЕХОЛА» фирмы «ХЕМОПОЛ» (ЧСФР), согласно инструкции, приложенной к набору.

Для приготовления гистологических препаратов кусочки матки фиксировали в формалине, проводили через спирты по обычной схеме, заливали в парафин и готовили микротомные срезы толщиной 4–5 мкм. Окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизона. Высоту люминального эпителия определяли с помощью окуляр-микрометра на поперечных срезах матки. Объем ядер миоцитов циркуляторного слоя миометрия определяли посредством окуляр-микрометра, измеряя продольный (l_1) и поперечный (l_2) диаметры ядер при увеличении 1:900, и вычисляли их объем по формуле для эллиптического тела вращения: $V =$

$$= \frac{\pi \cdot l_1 \cdot l_2^2}{6}.$$

Данные обрабатывали статистически, используя критерий Фишера — Стьюдента и непараметрические методы.

Результаты и их обсуждение

Внутриматочное введение изобарина овариэктомизированным животным приводило к снижению содержания норадреналина в этом органе в среднем на 40 % (от $253,6 \pm 63,7$ до $151,5 \pm 46,8$ нг/г). Масса матки при этом не изменялась.

Из таблицы видно, что само по себе введение изобарина не сказывается на изученных нами морфологических показателях. Однако хроническое введение E_2 на фоне химической десимпатизации в значительно меньшей степени увеличивает высоту люминального эпителия и объем ядер миоцитов, чем у соответствующей контрольной группы животных. Общее число желез эндометрия у крыс под действием E_2 возрастало примерно в равной мере независимо от введения изобарина.

Действие хронического введения П на фоне введения изобарина также проявлялось в гораздо меньшей степени в отношении высоты люминального эпителия и числа желез эндометрия, но не объема ядер миоцитов (см. таблицу).

Группа животных	Число желез эндометрия на поперечный срез	Высота люминального эпителия, мкм	Объем ядер мицитов, мкм ³
1. ОЭ, 2 нед — 2 мес после операции (n=50)	11,7±0,6	9,9±0,2	37,1±1,6
2. ОЭ+Э ₂ (n=40)	21,5±0,6*	43,5±0,9*	146,4±5,5*
3. ОЭ+П (n=40)	17,8±0,4*	17,6±0,5*	46,9±2,1*
4. ОЭ+изобарин (n=40)	12,3±0,5	9,2±0,2	36,9±1,5
5. ОЭ+изобарин+Э ₂ (n=40)	25,5±0,7***	24,3±1,1***	110,2±5,1***
6. ОЭ+изобарин+П (n=30)	14±0,7**	11,4±0,6	51,5±3,6
7. Контроль+физиологический раствор (n=30)	27,8±0,7*	16,0±0,5*	114,1±3,1*

Примечание. Звездочками отмечены достоверные ($p < 0,001$) отличия от показателей 1-й группы (одна звездочка), 3-й группы (две звездочки), 4-й группы (три звездочки).

Таким образом, можно считать, что ослабление симпатического влияния на матку приводит к значительному снижению чувствительности этого органа к Э₂ и П, судя по морфологическим критериям.

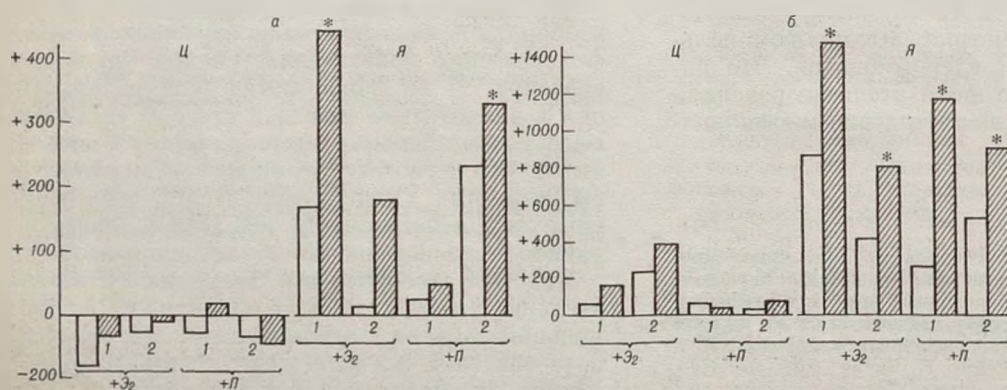
Введение изобарина не сказывается на уровне рецепторов половых гормонов ни в ядерной, ни в цитозольной фракциях. Так, у овариэктомированных крыс уровень рецепторов Э₂ (в нмоль на матку) в цитозоле составил $1,86 \pm 0,81$, на фоне введения изобарина — $2,16 \pm 0,13$, а в ядрах — соответственно $0,26 \pm 0,13$ и $0,13 \pm 0,04$. Общее содержание рецепторов П в цитозоле матки этих животных составляло $0,62 \pm 0,09$, при введении изобарина — $0,76 \pm 0,08$, а в ядрах — соответственно $0,08 \pm 0,05$ и $0,12 \pm 0,04$. Все эти изменения не были статистически достоверными.

На рисунке представлены данные об изменении уровня рецепторов женских половых стероидов в матке овариэктомированных крыс с химической десимпатизацией под влиянием введения Э₂ и П. Концентрация ядерных рецепторов Э₂ и П под влиянием половых гормонов у десимпатизированных самок крыс возрастала в гораздо большей степени, чем у соответствующих контрольных животных (см. рисунок, а). Эти различия проявлялись еще ярче при оценке общего содержания рецепторов в матке с учетом массы органа и содержания в нем растворимого белка (см. рисунок, б). Причем у десимпатизированных животных при хроническом введении Э₂ и П возрастало содержание не только гомологичных, но и гетерологичных рецепторов в ядерной фракции, в то вре-

мя как в цитозольной фракции достоверных отличий не наблюдалось.

Учитывая выявленное снижение чувствительности тканей матки к экзогенным Э₂ и П по морфологическим параметрам, эти изменения мы склонны трактовать как нарушения рецепции данных гормонов, вызванные снижением уровня КА в матке.

В литературе имеются многочисленные данные о том, что синтетические аналоги Э₂, такие как кломифен, тамоксифен и т. п., вызывают значительное повышение концентрации ядерных рецепторов Э₂, но не имитируют его специфических биологических эффектов в матке [11, 12]. Сходную картину мы обнаружили и в наших экспериментах. Возможно, что в основе антиэстрогенного действия синтетических антиэстрогенов и выявленных нами нарушений чувствительности к половым гормонам у самок крыс с химической десимпатизацией матки лежат одни и те же механизмы, а именно — нарушения рецепторного цикла. Как известно, восстановление рецепторов половых стероидов после отщепления от них связанного гормона в форму, способную вновь присоединять соответствующий гормон, так называемый рециклинг рецепторов, является очень сложным процессом. Он осуществляется с помощью специфических ферментов и требует энергии АТФ, а также зависит от концентрации цАМФ и ионов молибдата [9, 10]. Возможно, что цАМФ, концентрация которого возрастает при действии КА на клетки матки, участвует также в рециклинге рецепторов Э₂ и П, а вызванное изобарином снижение концентрации КА приводит к снижению уровня цАМФ, что в свою очередь



Изменение содержания рецепторов Э₂ (1) и П (2) (в фмоль на 1 мг белка — а и нмоль на матку — б) в цитозольной (Ц) и ядерной (Я) фракциях матки овариэктомированных крыс с химической десимпатизацией матки при хроническом введении однократных гормонов.

По вертикали — изменение концентрации рецепторов (в % от контроля). Светлые прямоугольники — овариэктомированные крысы, заштрихованные — овариэктомированные крысы с введением изобарина. Звездочка — различия между показателями контрольных и десимпатизированных животных статистически достоверны.

приводит к блокированию перехода рецепторов стероидных гормонов из ядра в цитоплазму для связывания новой порции гормона и в результате — к снижению чувствительности матки к соответствующим гормонам. Эта гипотеза хорошо объясняет странный на первый взгляд факт — повышение общего количества рецепторов E_2 в ядрах при введении П и общего количества ядерных рецепторов П при введении E_2 десимпатизированным крысам.

Однако предложенный механизм взаимосвязи КА и рецепторов женских половых стероидов в матке является чисто гипотетическим. Полученные нами данные не позволяют исключить и другие возможные механизмы, не связанные с рецепторным циклом.

В целом представленные данные свидетельствуют о том, что КА и женские половые стероиды являются синергистами в действии на клетки матки и что КА необходимы для нормального функционирования ее рецепторного аппарата.

Таким образом, исходная гипотеза о причинах роста фиброматозных узлов, основанная на факте отсутствия в них норадренергических нервных окончаний [5, 8], представленными экспериментальными данными не подтвердилась, и вопрос о причинах роста фиброматозных узлов остается нерешенным.

Выводы

1. Ослабление симпатического влияния на матку крыс приводит к значительному снижению чув-

ствительности этого органа к E_2 и П, оцененной по морфологическим критериям.

2. Хроническое введение E_2 и П десимпатизированным овариэктомированным животным приводит к резкому возрастанию общего количества как гомологичных, так и гетерологичных рецепторов в ядерной фракции матки.

3. КА являются синергистами женских половых стероидов в действии на клетки матки и необходимы для нормального функционирования ее рецепторного аппарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян Н. А., Секретарева Е. В., Савченко О. Н. и др. // Физиол. журн. СССР.— С. 992—996.
2. Арутюнян Н. А., Савченко О. Н., Савицкий Г. А. и др. // Акуш. и гин.— 1986.— № 2.— С. 17—19.
3. Борисов М. М., Мухаммедов А. П., Доронин П. П. и др. // Успехи физиол. наук.— 1977.— Т. 8, № 1.— С. 74—90.
4. Посконова М. А., Ноздрачева Л. В., Саркисян Д. А. и др. // Бюл. экспер. биол.— 1973.— № 10.— С. 119—121.
5. Савицкий Г. А., Скопичев В. Г., Ракицкая В. В. // Акуш. и гин.— 1986.— № 2.— С. 24—26.
6. Савицкий Г. А., Савченко О. Н., Секретарева Е. В. и др. // Там же.— 1985.— № 2.— С. 4—7.
7. Секретарева Е. В., Арутюнян Н. А., Проimina Ф. И. и др. // Пробл. эндокринолог.— 1988.— № 5.— С. 61—65.
8. Шаляпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В. Адренергическая иннервация матки.— Л., 1988.
9. Aurriccio F., Migliaccio A., Gastoria S. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1986.— Vol. 10, N 2.— P. 1171—1178.
10. Aurriccio F., Migliaccio A., Gastoria S. et al. // Ibid.— 1982.— Vol. 106, N 1.— P. 149—157.
11. Cushing C. L., Bambara R. A., Giff R. // Endocrinology.— 1985.— Vol. 116, N 1.— P. 118—133.
12. Libeau M.-C., Massol N., Baulieu E. E. // Biochem. J.— 1982.— Vol. 204.— P. 653—662.

Поступила 11.10.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 618.11-031.4-089.87]-092.9-07:618.33

Б. Я. Рыжавский, И. Р. Еременко, Е. В. Васильева, Н. В. Нагорская

ОСОБЕННОСТИ ПОТОМСТВА КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ОДНОСТОРОННЕЙ ОВАРИЭКТОМИИ

Кафедра гистологии (зав.— проф. Б. Я. Рыжавский) Хабаровского медицинского института

Односторонняя овариэктомия (ООЭ) оказывает влияние на функциональное состояние [3] и морфологию ряда отделов головного мозга [2], приводит к изменениям уровня гонадотропинов гипофиза и овариальных стероидов в крови [3, 9—11], гипертрофии оставшегося яичника и в последующем к появлению признаков его ускоренного старения [4]. ООЭ крыс, проведенная за 2—2,5 мес до спаривания, не проходит бесследно для потомства, которое отличается от контрольного по ряду морфометрических и биохимических показателей. Эти отличия были выявлены у 1- и 4-месячного потомства гемиовариэктомированных самок и обнаруживались, в частности, в органах репродуктивной системы [5—7]. Эти данные свидетельствовали об отличиях в постнатальном развитии потомства самок, подвергнутых ООЭ. Настоящая работа, являясь продолжением этих исследований, посвящена изучению 5-дневного потомства гемиовариэктомированных крыс.

Материалы и методы

Исследовались 5-дневные крысята обоего пола — потомство 9 интактных и 12 самок, у которых за 1,5—2 мес до спаривания с интактными самцами удалялся правый яичник. Потомство гемиовариэктомированных крыс составило 111 крысят, а интактных — 81. Взрослые животные, гемиовариэктомированные и интактные, а также их потомство содержались в условиях одного вивария. Декапитацию всех 5-дневных крыс осуществляли одновременно, в утренние часы. Путем взвешивания определялась масса тела, головного мозга и семенников. Трудности полного отделения яичников и надпочечников от окружающих тканей и малые размеры этих органов не позволили определить их массу взвешиванием. Для суждения о массе яичников из всего правого яичника готовились серийные срезы, окрашивались гематоксилином и эозином. Затем определялась суммарная площадь всех срезов методом [1], которая выражалась в условных единицах и рассматривалась как отражающая массу органа. О массе надпочечников, их коркового и мозгового вещества судили по площади среза, прошедшего через центральную часть органа на препаратах, полученных после проведения реакции на 3 β -ол-стероиддегидрогеназу (3 β -СтДГ) [8]. Интенсивность последней в адренокортикоцитах пучковой зоны определяли цитофотометрически, плаг-методом, на основании измерения ее в 50 клетках

Показатель	Самцы		Самки	
	опыт	контроль	опыт	контроль
Масса тела, г	11,3±0,14*	8,8±0,2	10,4±0,2*	9,2±0,24
Масса головного мозга, мг	526±3,4*	441±8,4	505±4,8*	407±7,7
Масса яичника, усл. ед.	—	—	2556±214	2160±137
Число овариальных фолликулов	—	—	1920±146,8*	1535±83,1
Масса семенника, мг	9,0±0,3*	6,8±0,54	—	—
Площадь сечения семенного канальца, усл. ед.	50±0,84	48±0,71	—	—
Площадь сечения надпочечника, усл. ед.	0,97±0,04*	0,82±0,04	1,1±0,04*	0,86±0,04
В том числе:				
коркового вещества	0,74±0,02*	0,65±0,03	0,78±0,02*	0,67±0,18
мозгового вещества	0,23±0,02	0,17±0,03	0,32±0,02*	0,19±0,03
Активность 3β-СтДГ, усл. ед.	428,4±17,9*	273,7±23,9	436,1±16,2*	279,7±18,8

* Различия статистически достоверны.

в каждом случае при длине волны 550 нм. На серийных срезах (каждом третьем) яичников, окрашенных гематоксилином и эозином, сосчитывалось суммарное количество фолликулов, изучалось строение органа. На срезах семенников, окрашенных гематоксилином и эозином, определялась средняя площадь извитых семенных канальцев (на основании 25 измерений в каждом случае). Полученный цифровой материал обрабатывался статистически. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что 5-дневное потомство гемиовариэктомированных крыс обоего пола имело большую, чем в контроле, массу тела (см. таблицу). Превышение составило 28,4 % у самцов и 13 % у самок. Масса головного мозга у самцов опытной группы была больше, чем у контрольных животных, на 19,2 %, у самок — на 24 % (авторами получено положительное решение от 15.10.90 на заявку об изобретении «Способ моделирования увеличенной массы головного мозга; приоритет от 18.01.90, заявка № 479549/14/009379).

При изучении яичников выявлены тенденция к увеличению их массы у подопытных животных и большее, чем в контроле, число фолликулов. Общая картина гистологического строения органа у крыс сравниваемых групп не имела различий. Однако если в яичниках крыс контрольной группы встречались скопления половых клеток, находящихся на дофолликулярных стадиях развития, то у самок из потомства гемиовариэктомированных животных они не обнаруживались. Таким образом, процессы фолликулогенеза у крыс опытной группы были ускоренными. Можно полагать, что ускоренное формирование фолликулов явилось одной из причин, определивших большее их количество, а также — увеличения массы яичников у потомства самок, подвергнутых ООЭ. Масса семенников у подопытных 5-дневных крысят была на 32,3 % выше, чем у контрольных. Это коррелирует с данными о том, что и в 4-месячном возрасте у потомства гемиовариэктомированных животных семенники достоверно больше, чем в контроле [7].

Измерение площади извитых семенных канальцев выявило, что она не имеет достоверных различий у животных сравниваемых групп (см. таблицу). Изучение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, также не

выявило различий строения семенников у потомства интактных и гемиовариэктомированных крыс. Поскольку площадь сечения извитых канальцев у животных обеих групп не различалась, а масса семенников у крысят опытной группы была достоверно больше, чем у контрольных, можно предположить, что превышение массы органа определялось большей извитостью и большей длиной семенных канальцев у потомства самок, подвергнутых ООЭ. Это предположение требует специальной проверки.

Таким образом, гемиовариэктомия крыс отразилась на некоторых показателях развития гонад у их потомства обоего пола.

Изменения затронули и надпочечные железы, которые имели и у самцов, и у самок большую площадь среза органа и его коркового вещества и более высокую активность 3β-СтДГ в адренкортикоцитах пучковой зоны (см. таблицу). Кроме того, в органе у самцов обнаружилось также достоверное увеличение площади сечения среза, приходящейся на мозговое вещество.

Приведенные данные говорят о том, что 5-дневное потомство гемиовариэктомированных крыс существенно отличалось от такового у интактных животных. Совокупность этих изменений, по-видимому, можно расценивать как свидетельство ускоренного физического развития, опережающих темпов становления изучавшихся эндокринных желез. Поскольку гемиовариэктомия крыс может рассматриваться как более или менее близкая модель различных состояний, имеющихся в клинической практике и включающих уменьшение фонда овариальных фолликулов, эти результаты могут представлять определенный интерес для клиницистов — гинекологов, эндокринологов. С другой стороны, мы полагаем, что приведенные данные расширяют представления о влиянии эндокринного статуса матери на развитие потомства.

Выводы

1. Потомство (5-дневное) гемиовариэктомированных крыс отличается от контрольного большей массой тела, головного мозга, семенников.
2. Яичники, семенники и надпочечники 5-днев-

ного потомства гемивариэктомированных крыс имеют признаки опережающего развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. — М., 1980.
2. Акмаев И. Г., Калимуллина Л. Б. // Арх. анат — 1982. — № 12. — С. 48—59.
3. Бенедиктов Д. И., Салир М. В. // Акуш. и гин. — 1991. — № 4. — С. 57—59.
4. Леонтьев Л. А. Биологическая роль овариопексий. — Минск, 1979.
5. Рыжавский Б. Я., Бачалдин С. Л., Сугкоева И. Р., Плотникова С. А. // Актуальные проблемы патологии беременности и детского возраста на Дальнем Востоке. — Новосибирск, 1989. — С. 151—156.
6. Рыжавский Б. Я., Усачкина Р. В., Тюрюханова И. Д., Солoduха О. Е. // Бюл. Сиб. отд. АМН. — 1988. — № 1. — С. 67—69.
7. Рыжавский Б. Я., Усачкина Р. В., Лебедько О. А. и др. // Там же. — 1989. — № 5. — С. 63—65.
8. Сурина М. П. // Пробл. эндокринол. — 1967. — № 4. — С. 56—59.
9. Butsher R. L. // Biol. Reprod. — 1985. — Vol. 32, N 2. — P. 315—321.

© И. А. БЕЗВЕРШЕНКО, М. М. ГОЙДАШ, 1993

УДК 612.433.65.06:612.438.1]-08

И. А. Безвершенко, М. М. Гойдаш

ДЕЙСТВИЕ СОМАТОТРОПИНА И НЕПЕПТИДНОГО МИТОГЕННОГО ФАКТОРА НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ТИМОЦИТОВ

Лаборатория молекулярных механизмов иммунитета (руководитель — доктор мед. наук И. А. Безвершенко) Киевского НИИ эндокринологии и обмена веществ (дир. — проф. Н. Д. Тронько) Минздрава Украины

Гипофиз играет существенную роль в регенерации вилочковой железы [5, 8, 9], о чем свидетельствует инволюция тимуса, наступающая в результате гипофизэктомии [5, 8]. Известно также, что соматотропин (СТГ) ускоряет включение ^3H -тимидина в ДНК кортизончувствительной популяции тимоцитов [8]. Кроме того, введение СТГ способствует восстановлению нормальной структуры тимуса у гипофизэктомированных животных [5]. В то же время восстановление массы вилочковой железы и количества тимоцитов в ней, наступающее после введения гидрокортизона, происходит за счет пролиферации кортизонрезистентных, так называемых двойных отрицательных (CD4^- , CD8^-) тимоцитов, не имеющих рецепторов для СТГ [4, 8, 9]. Ускорение регенерации вилочковой железы, уменьшенной в результате введения гидрокортизона, *in vivo* достигается также введением непептидного митогенного фактора (НМФ) [1]. Его митогенное действие на тимоциты сопряжено с внутри- и внеклеточным накоплением гипоксантина, который отменяет ограничение синтеза ДНК в тимоцитах, обусловленное относительным дефицитом пуриновых нуклеозидфосфорилазной активности в этих клетках [7]. Аналогичное действие оказывает хорошо известный Т-клеточный поликлональный митоген — конканавалин А [2].

В настоящем исследовании мы попытались выяснить механизм действия СТГ на пуриновый метаболизм.

Материалы и методы

Опыты выполнены на крысах линии Wistar массой 180—200 г. Для воспроизведения митогенного действия СТГ на не-

10. Fleming M. W., Rhodes R. C., Bailey R. A. // Ibid. — 1984. — Vol. 30, N 1. — P. 82—86.
11. Redmer D. A., Christenson R. K., Ford J. J., Day B. N. // Ibid. — Vol. 31, N 1. — P. 59—66.

Поступила 09.10.91

B. Ya. Ryzhavsky, I. R. Yeryomenko, Ye. V. Vasilyeva, N. V. Nagorskaya — SPECIFIC FEATURES OF THE PROGENY OF UNILATERALLY OVARIECTOMIZED RATS

Summary. Five-day progeny of 12 hemiovariectomized rats (111 ratlings) and of 9 intact females (81 ratlings) were examined. Hemiovariectomy was carried out 1.5-2 months before pairing with intact males. Body, testicle, ovary, adrenal, and brain mass was measured. The number of follicles in the ovaries, the section size of the tortuous seminal canaliculi in the testes, 3β -ol-steroid dehydrogenase activity in the adrenocorticocytes of the adrenocortical bundle zone were under study. The findings evidence a higher body mass, brain, testicular, and adrenal mass of the 5-day progeny of ovariectomized rats. Signs of advanced formation of the follicles and great numbers thereof were found in the ovaries. Another finding was a significant elevation of 3β -ol-steroid dehydrogenase activity in the cells of the adrenocortical bundle zone. Therefore, 5-day ratlings of the test group presented with signs of advanced physical development of the examined endocrine glands.

разделенные тимоциты крысы использовали СТГ быка, выделенный методом S. Ellis [3] и любезно предоставленный нам доктором мед. наук Ф. П. Мартыненко. О митогенном действии на тимоциты судили по включению ^{14}C -тимидина в ДНК тимоцитов крысы [5, 8]. Влияние СТГ и НМФ на распределение ^{14}C -адениловой кислоты (АМ-2-Р) среди ее катаболитов изучали с помощью хроматографии на бумаге [1]. Тимоциты $4 \cdot 10^7$ инкубировали в 4 мл среды Хенкса, содержащей 0,175 мМ АМ-2-Р в течение 45 мин при 37°C в присутствии 50 мкг НМФ или без него. Для исследования действия СТГ в инкубационную среду вводили 250 мкг гормона. Для изучения действия СТГ на кортизонрезистентную популяцию тимоцитов крысам Wistar вводили по 5 мг гидрокортизона в 1 мл 0,14 М NaCl в течение 2 дней, после чего извлекали тимус и выделяли тимоциты с помощью слабо притертого гомогенизатора Поттера Эльвейма.

После 45-минутной инкубации неразделенных (суммарных) или кортизонрезистентных тимоцитов в присутствии НМФ или СТГ клетки отмывали средней Хенкса и добавляли новую порцию среды, содержащую такое же количество НМФ или СТГ, и снова инкубировали. В контрольные пробы НМФ или СТГ не добавляли. Через 20, 40 и 60 мин отбирали по 1 мл суспензии, клетки отделяли центрифугированием при 1500 об/мин и отбирали надосадочную жидкость. К осадку добавляли адекватное количество среды. Клетки и надосадочную жидкость экстрагировали 4,2 М раствором хлорной кислоты (конечная концентрация 0,42 М), нейтрализовали экстракт 4,22 М КОН и осадок хлората калия удаляли центрифугированием. 50 мкл нейтрализованного экстракта наносили на бумагу FN-2 (ГДР), хроматографировали в системе растворителей ацетонитрил — 0,1 М ацетат аммония — аммиак (6:3:1) в присутствии свидетелей — АМФ, аденозина, гипоксантина, инозина и гуанозина [1]. Гуанозин отделяли от гипоксантина в системе растворителей ацетонитрил — 0,1 М ацетат аммония — уксусная кислота (60:30:2).

Результаты и их обсуждение

Инкубация неразделенных тимоцитов с СТГ (концентрация 50—400 мкг на $5 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл) усиливает включение 2- ^{14}C -тимидина в ДНК кор-

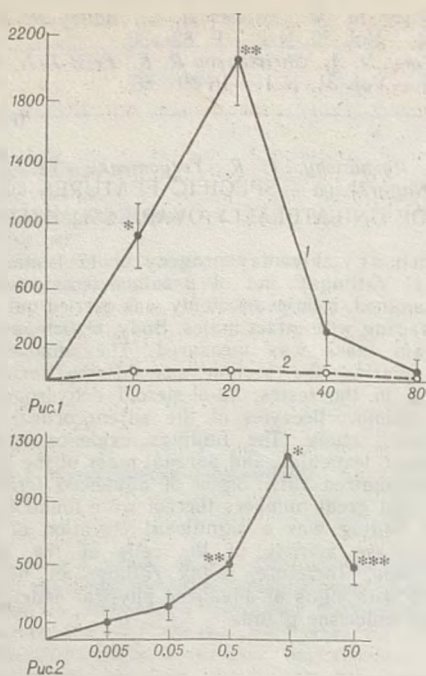


Рис. 1. Влияние СТГ на включение $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина в ДНК суммарной (1) и кортизонрезистентной (2) популяции тимоцитов крыс. Время инкубации 4 ч.

По оси ординат (здесь и на рис. 2) — разница между уровнем включения метки в опыте и контроле (в имп/мин); по оси абсцисс — доза СТГ (в $\mu\text{г}$ на 10^6 клеток).
Здесь и на рис. 2 достоверность различий между уровнем включения метки в опыте и контроле: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,02$.

Рис. 2. Влияние гипоксантина на включение $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина в ДНК кортизонрезистентных тимоцитов мышей.

По оси абсцисс — доза гипоксантина (в $\mu\text{г}$ на 10^6 клеток).

тизонрезистентных тимоцитов. Максимальное включение тимидина наблюдалось при концентрации СТГ 100 $\mu\text{г}$ на $5 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл. Дальнейшее повышение концентрации гормона не увеличивает включение $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина в ДНК тимоцитов. На рис. 1 представлена разница между включением $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина в ДНК тимоцитов в присутствии СТГ и без него. Результат практически не отличается от ранее представленного G. Talwar [8]. Однако под влиянием СТГ накопления гипоксантина, образующегося из АМ-2-Р, мы не наблюдали. Таким образом, увеличение включения $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина в ДНК неразделенных тимоцитов непосредственно не связано с накоплением гипоксантина. В таблице представлен уровень гипоксантина в неразделенных тимоцитах при концентрациях СТГ, ускоряющих включение $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина в ДНК тимоцитов. Как и следовало ожидать, инкубация кортизонрезистентных тимоцитов с СТГ не приводит ни к ускорению включения $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина в ДНК (см. рис. 1), ни к увеличению накопления гипоксантина (см. таблицу). В то же время накопление гипоксантина под влиянием НМФ, выделенного из вилочковой железы, наблюдается только при использовании гидрокортизонрезистентных тимоцитов. Инкубация гидрокортизонрезистентных тимоцитов с гипоксантином в концентрациях, встречающихся при стимуляции НМФ (25 $\mu\text{г}$ на $5 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл), вызывает увеличение включения $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина в ДНК этих клеток (рис. 2). Это прямо указывает на то, что митогенное действие НМФ

зависит от накопления гипоксантина, вызываемого этим фактором. Усиление накопления гипоксантина под влиянием НМФ также наблюдается только в случае использования кортизонрезистентных тимоцитов (см. таблицу).

Таким образом, объектом митогенного действия СТГ и НМФ являются совершенно разные популяции тимоцитов. Можно утверждать также, что и механизм увеличения включения тимидина в ДНК тимоцитов под влиянием СТГ отличается от такового под влиянием НМФ. Действительно, вызываемого НМФ накопления гипоксантина в кортизонрезистентных тимоцитах достаточно для ускорения и/или отмены ограничения синтеза ДНК в этой популяции клеток, СТГ увеличивает включение тимидина в ДНК только кортизончувствительных клеток, не влияя при этом на уровень гипоксантина.

Представленные данные свидетельствуют о том, что регенерация вилочковой железы, по крайней мере, наступающая после введения гидрокортизона, происходит за счет разных источников и контролируется не единственным фактором. Известно, что быстрая инволюция вилочковой железы, наступающая после введения гидрокортизона млекопитающим, сопровождается энергичным размножением кортизонрезистентных субкапсулярных тимоцитов, несущих на поверхности Thy-1 антиген и не имеющих СД4 и СД8 антигенов. Принято считать, что восстановление массы и количества Т-клеток вилочковой железы происходит в основном за счет пролиферации именно этих клеток. Данные клетки чувствительны к токсическому действию дезоксигуанозина, который может накапливаться в них в силу особенного соотношения активности ферментов пуринового метаболизма и тормозить синтез ДНК [7]. Чувствительность этих клеток к дезоксигуанозину подавляется дезоксицитидином, который продуцируют и выделяют тимусные макрофаги. Активированные Т-лимфоциты периферической крови и медуллярные тимоциты, имеющие зрелый антигенный фенотип, также чувствительны к дезоксигуанозину, однако у этих клеток токсичность дезоксигуанозина и торможение синтеза ДНК подавляются гипоксантином, а не дезоксицитидином. Накопление гипоксантина кортизонрезистентными клетками в концентрациях, ускоряющих включение $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина под влиянием НМФ, свидетельствует о том, что этот фактор действует на медуллярные кортизонрезистентные клетки зрелого фенотипа. Таким образом, регенерация вилочковой железы, уменьшенной после введения гидрокортизона, может происходить за счет

Влияние НМФ тимуса на включение ^{14}C -АМ-2-Р во внеклеточный гипоксантин кортизонрезистентных тимоцитов и СТГ на включение во внеклеточный гипоксантин неразделенных тимоцитов крысы *in vitro* (имп/мин; $n=5$; $\Delta M \pm m$)

Время инкубации	СТГ	НМФ
20 мин	90 $\pm$ 251	843 $\pm$ 231*
40 мин	144 $\pm$ 69	1081 $\pm$ 130***
60 мин	36 $\pm$ 72	1327 $\pm$ 346**

Примечание. ΔM — разница между уровнем включения метки в опыте и контроле. Различия между контролем и опытом достоверны: одна звездочка — $p < 0,05$; две — $p < 0,02$; три — $p < 0,01$.

пролиферации двух кортизонрезистентных популяций, контролируемых разными факторами. Пролиферация кортизончувствительных клеток, формирующихся из субкапсулярных $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ кортизонрезистентных клеток, контролируется СТГ [10].

Выводы

1. СТГ не оказывает влияния на кортизонрезистентные тимоциты, чувствительные к НМФ.

2. НМФ увеличивает накопление внутри- и внеклеточного гипоксантина в железе, что оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию кортизонрезистентных тимоцитов.

3. Вызванное СТГ ускорение синтеза ДНК в кортикальных тимоцитах не связано с изменением концентрации внутри- и внеклеточного гипоксантина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безвершенко И. А., Гойдаш М. М., Премыслов В. Х. // Укр. биохим. журн.— 1989— Т. 61, № 1.— С. 52—57.
2. Дмитренко Н. П., Комиссаренко С. В., Буханевич Т. В. // Иммунология.— 1985.— № 3.— С. 74—75.
3. Ellis S. // Endocrinology.— 1961.— Vol. 69, N 3.— P. 554—570.
4. Ceredig R., MacDonald R. // J. Immunol.— 1982.— Vol. 120, N 2.— P. 614—620.
5. Pandian M. R., Talwar G. P. // J. exp. Med.— 1971.— Vol. 134.— P. 1095—1113.

6. Pierpaoli W., Sorkin E. // Nature.— 1967.— Vol. 215, N 5.— P. 834—837.
7. Scharenberg G. M., Rijkers G. T., Spaapen J. M. et al. // J. Immunopharmacol.— 1988.— Vol. 10, N 6.— P. 675—680.
8. Talwar G. P. // Proc. Indian. nat. Sci. Acad.— 1979.— Vol. 45, N 2.— P. 97—114.
9. Wilson A., D'Amico A., Ewig T. et al. // Immunology.— 1988.— Vol. 140, N 5.— P. 1461—1469.
10. Zuniga-Pflucker J. C., Kruisbeek A. M. // J. Immunol.— 1990.— Vol. 144, N 10.— P. 3736—3740.

Поступила 29.01.92

I. A. Bezvershenko, M. M. Goidash — EFFECTS OF SOMATOTROPIN AND PEPTIDE MITOGENIC FACTOR ON THYMOCYTE PROLIFERATIVE ACTIVITY

Summary. Hydrocortisone-resistant thymocyte proliferation is stimulated by the nonpeptide mitogenic factor. *In vivo* incubation of hydrocortisone-resistant thymocytes in the presence of the nonpeptide mitogenic factor results in accumulation of extra- and intracellular hypoxanthine, originating from $8\text{-}^{14}\text{C}$ -adenylic acid. Stimulation of *in vitro* incorporation of $2\text{-}^{14}\text{C}$ -thymidine in the thymocyte DNA may be effected via the somatotrophic hormone in case nonseparated thymocytes (but not hydrocortisone-resistant ones) are used. No hypoxanthine accumulation in somatotropin-stimulated nonseparated rat thymocytes was observed. $2\text{-}^{14}\text{C}$ -thymidine incorporation in the hydrocortisone-resistant thymocyte DNA was enhanced by incubation of the cells in the presence of hypoxanthine in concentrations observed after thymocyte stimulation with nonpeptide mitogenic factor. The authors come to a conclusion that somatotropin and nonpeptide mitogenic factor stimulate the proliferation of two different thymocyte populations, that may be involved in the process of proliferation and regeneration of the thymus exposed to steroids.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-92.9-07:616.36-008.931

Л. И. Апуховская, М. В. Стефанов, Л. В. Антоненко, Л. И. Омельченко

ТРАНСПОРТ ВИТАМИНА D_3 ЧЕРЕЗ КИШЕЧНИК И ЕГО ОБМЕН В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

Лаборатория медицинской биохимии (руководитель — канд. биол. наук Л. И. Апуховская) Института биохимии АН Украины, Киев

Сахарный диабет, возникновение которого связано с недостаточностью функции β -клеток поджелудочной железы, сопровождается нарушением многих видов обмена в организме [2, 4]. Исследования последних лет свидетельствуют также о взаимосвязи развития сахарного диабета и обмена витамина D. С одной стороны, показано, что сахарный диабет приводит к развитию диабетической остеопении, нарушению минерального гомеостаза, который проявляется не только снижением содержания минеральных компонентов в сыворотке крови, но и усилением экскреции кальция с мочой, ингибированием его активного транспорта через кишечник [5, 13]. Одной из возможных причин перечисленных нарушений при сахарном диабете может быть недостаточностью обеспечения организма активными метаболитами витамина D, хотя данные литературы по этому вопросу несколько противоречивы [9, 10]. Кроме того, имеются указания, что 1,25-дигидроксиколекальциферол регулирует рост, созревание и функциональную активность β -клеток поджелудочной железы [6, 7].

С другой стороны, инсулин оказывает прямое стимулирующее влияние на активность гидроксилаз витамина D в печени и почках [8, 11]. Поэтому недостаточность инсулина может послужить

причиной нарушения обмена витамина D в организме. Снижение обеспеченности организма витамином D в свою очередь может усугублять степень уменьшения содержания инсулина, так как известно, что у крыс с недостатком витамина D ингибируется секреция инсулина. Введение витамина D приводит к нормализации этого процесса [5, 12].

Возможными причинами недостаточности витамина D при диабете могут быть как нарушение транспорта холекальциферола через кишечник, так и нарушения процессов его гидроксилирования. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование обмена витамина D при сахарном диабете. Изучение этой проблемы по-

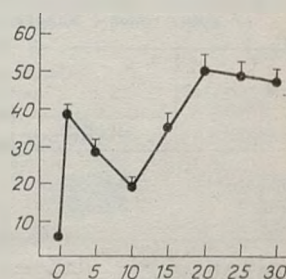


Рис. 1. Содержание глюкозы в сыворотке крови крыс после внутривенного введения аллоксана.

По оси ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л); по оси абсцисс — время наблюдения (в сут).

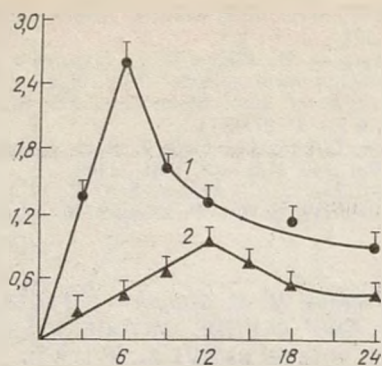


Рис. 2. Транспорт $[^3\text{H}]$ -холекальциферола через кишечник крыс в норме (1) и при аллоксановом диабете (2).

По оси ординат — суммарная радиоактивность (в имп/мин $^{-1}$ /мл $^{-1} \cdot 10^{-3}$); по оси абсцисс — время (в ч).

зволит решить вопрос о необходимости назначения витамина D при данной патологии.

Материалы и методы

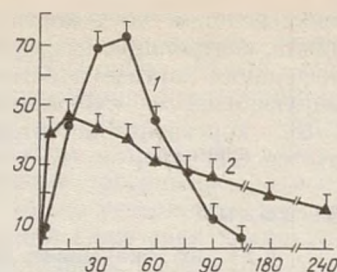
В опытах использовали 100 крыс линии Вистар с массой тела 120±5 г. Экспериментальный сахарный диабет вызывали путем внутривенного введения аллоксана из расчета 40 мг на 1 кг массы тела животного. Кровь брали из ретробульбарного синуса угла глаза под легким эфирным наркозом. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью тест-набора производства фирмы «Лаксма» (ЧССР). Экстракцию витамина D и его активных метаболитов из сыворотки крови и печени крыс, их разделение и количественное распределение осуществляли согласно описанному ранее методу [1]. Гидролиз 0,5 г гомогената печени проводили 2 мл 30% водного раствора КОН на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Использовали $[^3\text{H}]$ -холекальциферол с удельной радиоактивностью 14 Ки/ммоль фирмы «Amersham» (Великобритания).

Результаты и их обсуждение

О развитии диабета у крыс судили по уровню глюкозы в сыворотке крови. Введение аллоксана в дозах, вызывающих диабет, приводит к двухфазной реакции изменения содержания сахара в крови. Она заключается в первоначальном, достигающем максимума через 48 ч, повышении уровня глюкозы, сменяющегося затем его снижением, которое продолжается до 10 сут (рис. 1). Однако и на 10-е сутки содержание глюкозы в сыворотке крови не достигает нормальных величин. В более поздние периоды времени возникает вторичная гипергликемия. На 20-е сутки в сыворотке крови отмечается максимальное повышение уровня глюкозы, не изменяющегося вплоть до 30-х суток. Возможно, что первичный подъем уровня сахара в крови связан с влиянием аллоксана на синтез инсулина и гормональную

Рис. 3. Накопление $[^3\text{H}]$ -холекальциферола в печени крыс в норме (1) и при аллоксановом диабете (2).

По оси ординат — содержание радиоактивности в ткани печени (в %); по оси абсцисс — время (в мин).



систему организма. Вторичная гипергликемия является следствием деструктивных изменений β -клеток островков поджелудочной железы, снижением их числа до 20 ± 5 против 58 ± 7 у контрольных животных, что подтверждается гистохимическими исследованиями.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о развитии диабета у крыс на 30-е сутки после введения аллоксана.

Определение обеспеченности организма активными метаболитами витамина D показало, что на 30-е сутки в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом их содержание значительно уменьшается (см. таблицу). Причиной подобных изменений могут быть нарушения транспорта холекальциферола через кишечник, а также процессов его гидроксирования.

С целью выяснения процесса всасывания витамина D в кишечнике при диабете животным в пищевод вводили 9 пмоль $[^3\text{H}]$ -холекальциферола. Через каждые 3 ч после введения метки определяли радиоактивность крови. Полученные результаты сравнивали с всасыванием $[^3\text{H}]$ -витамина D у контрольных животных. Как видно на рис. 2, у животных контрольной группы содержание метки в сыворотке крови увеличивается, достигая максимума к 6 ч после ее введения. У крыс с аллоксановым диабетом во все временные интервалы значительно снижена суммарная радиоактивность крови. При этом максимум концентрации метки наблюдается позже и приходится на 12 ч. Уровень радиоактивности в точке максимума у контрольных животных более чем в 3 раза выше, чем у крыс с аллоксановым диабетом. Возможно, что отмеченные изменения транспорта витамина D через кишечник являются следствием структурных изменений мембран энтероцитов, вызванных нарушением липидного обме-

Содержание 25(OH)D, 24,25(OH) $_2$ D и 1,25(OH) $_2$ D в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом ($M \pm m$, $n=5$)

Условие опыта	Содержание активных метаболитов витамина D, нг/мл		
	25(OH)D	24,25(OH) $_2$ D	1,25(OH) $_2$ D
Норма	5,3±0,3	3,4±0,3	0,16±0,01
Диабет	2,3±0,5**	1,3±0,5*	0,08±0,02*

Примечание. Достоверность различий по сравнению с нормой — одна звездочка $p < 0,01$, две — $p < 0,001$.

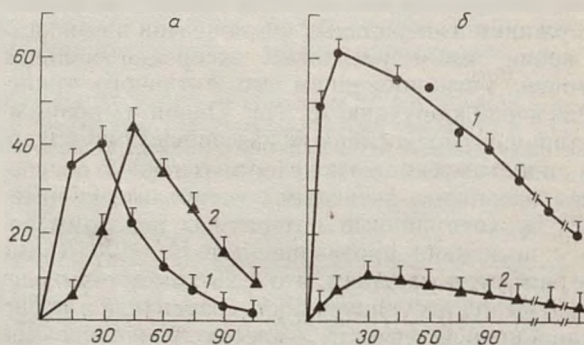


Рис. 4. Содержание $[^3\text{H}]$ -холекальциферола (1) и $[^3\text{H}]$ -25(OH)D $_3$ (2) в печени нормальных крыс (а) и при аллоксановом диабете (б).

По оси ординат — уровень радиоактивности (в имп/мин $^{-1}$ /орг $^{-1} \cdot 10^{-3}$); по оси абсцисс — время (в мин).

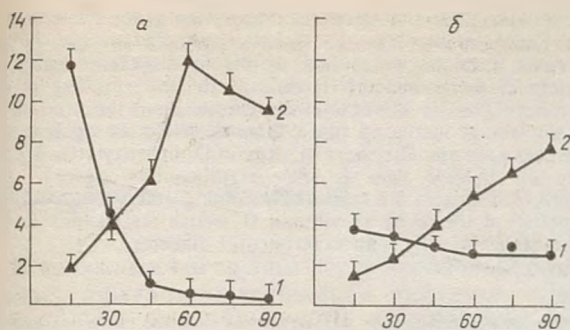


Рис. 5. Содержание $[^3\text{H}]$ -холекальциферола (1) и $[^3\text{H}]$ -25(OH)D₃ (2) в сыворотке крови нормальных крыс (а) и при аллоксановом диабете (б).

По оси ординат — уровень радиоактивности (в $\text{имп/мин}^{-1}/\text{мл}^{-1} \cdot 10^{-3}$); по оси абсцисс — время (в мин).

на в организме при исследуемой патологии. Полученные результаты свидетельствуют, что у крыс с аллоксановым диабетом ингибируется транспорт холекальциферола через кишечник.

Установлено, что при диабете имеют место выраженные деструктивные изменения ткани печени и нарушения многих видов обмена в данном органе [3]. Поскольку превращение витамина D в его транспортную форму — 25(OH)D осуществляется в гепатоцитах, можно предположить, что в печени при исследуемой патологии нарушается обмен холекальциферола. С целью изучения этого процесса крысам контрольной и опытной групп внутривенно вводили 4,5 пмоль $[^3\text{H}]$ -холекальциферола. Как видно на рис. 3 максимум радиоактивности в печени контрольных животных приходится на 45 мин после введения метки. Причем в этот временной интервал печенью поглощается около 70 % введенной в кровоток метки. Через 105 мин практически вся радиоактивность из печени удаляется. При аллоксановом диабете распределение общей радиоактивности в печени существенно изменяется. Несмотря на то что основной процент $[^3\text{H}]$ -холекальциферола (до 50) включается в печень уже на 15-й минуте, а не на 45-й минуте, как это отмечено для контрольных животных, полностью метка не выводится даже на 240-й минуте. Через 105 мин после введения $[^3\text{H}]$ -витамина D, когда в норме его обмен практически заканчивается, при диабете еще более 20 % общей радиоактивности остается в печени. Характер изменения содержания общей радиоактивности в печени крыс с аллоксановым диабетом свидетельствует, вероятно, о значительном снижении скорости обмена витамина D при данной патологии.

Различно протекает в печени и процесс гидроксилирования витамина D у нормальных крыс и у животных с экспериментальным сахарным диабетом. Как видно на рис. 4, максимум содержания $[^3\text{H}]$ -холекальциферола в печени нормальных крыс приходится на 30-ю минуту после внутривенного введения метки. Содержание витамина D в это время в 2 раза выше, чем его гидроксилированной формы. Но уже на 45-й минуте на долю $[^3\text{H}]$ -25(OH)D приходится 62 % общей радиоактивности, содержащейся в это время в печени. Уровень неизмененного витамина D заметно уменьшается, и уже к 105-й минуте практически полностью происходит процесс гидро-

ксилирования холекальциферола в печени контрольных крыс. В то же время в печени крыс с экспериментальным диабетом гидроксилируется не более 20 % холекальциферола. Причем на протяжении всего исследуемого временного интервала процесс превращения витамина D в 25(OH)D замедлен, и даже на 240-й минуте в печени животных остается более 20 % непревращенного витамина D. Замедленный процесс гидроксилирования витамина D в печени крыс при диабете может быть следствием либо уменьшения транспорта холекальциферола в гепатоциты, где происходит его гидроксилирование, либо ингибирования активности 25-гидроксилазы витамина D. Эти результаты подтверждаются данными о содержании витамина D и 25(OH)D в сыворотке крови (рис. 5). Если у животных контрольной группы на 15-й минуте около 90 % общей метки сыворотки крови приходится на долю $[^3\text{H}]$ -холекальциферола, то уже на 60-й минуте в сыворотке практически присутствует только $[^3\text{H}]$ -25(OH)D. В то же время у крыс с аллоксановым диабетом содержание витамина D находится практически на одном уровне. На 60-й минуте, когда у крыс контрольной группы в сыворотке крови обнаруживается только $[^3\text{H}]$ -25(OH)D, у животных с диабетом до 50 % общей метки приходится на долю $[^3\text{H}]$ -холекальциферола. Необходимо отметить также, что содержание $[^3\text{H}]$ -25(OH)D в этот период составляет только 40 % от его уровня у контрольных животных, что согласуется с более высоким уровнем витамина D в печени.

Выводы

1. При аллоксановом диабете нарушается процесс всасывания витамина D в кишечнике, в результате чего нарушается его поступление в организм.

2. Сахарный диабет сопровождается снижением интенсивности поглощения печенью из кровотока витамина D, увеличением периода его обмена в этом органе, нарушением процесса гидроксилирования витамина D в 25(OH)D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ануховская Л. И., Хрестовая Н. Л., Антоненко Л. В. и др. // Укр. биохим. журн. — 1990. — Т. 62, № 6. — С. 88—92.
2. Глебова Л. Н., Гапич Е. Л., Гончар И. В. и др. // Всесоюзный съезд патофизиологов, 4-й. — М., 1989. — С. 156.
3. Экспериментальный сахарный диабет: Роль в клинической диабетологии / Баранов В. Г., Соколова И. М., Гаспарян Э. Г. и др. — Л., 1983.
4. Almdal T. P., Jensen T., Vilstrup H. // Europ. J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 20, N 1. — P. 29—34.
5. Cade C., Norman A. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119, N 1. — P. 84—90.
6. Cade C., Norman A. // Ibid. — 1987. — Vol. 120, N 4. — P. 1490—1497.
7. Clark S. A. et al. // Amer. J. Physiol. — 1987. — Vol. 253, N 1. — P. E99—E104.
8. Colette C., Pares-Herbute N., Monnier L. et al. // Horm. Metab. Res. — 1989. — Vol. 21, N 1. — P. 37—41.
9. Frazer T. E., White N. H., Hough S. et al. // J. clin. Endocr. — 1981. — Vol. 53. — P. 1154.
10. Ishida H., Seino Y., Matsukura S. et al. // Metabolism. — 1985. — Vol. 34, N 9. — P. 797—801.
11. Matsumoto T., Kawanobe Y., Ezawa I. et al. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118, N 4. — P. 1440—1444.
12. Nyomba B. L., Auwerx J., Bormans V. et al. // Diabetology. — 1986. — Vol. 29, N 1. — P. 34—38.
13. Nyomba B. L., Verhaeghe J., Ipemasset M. et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 124, N 2. — P. 565—572.

Поступила 20.05.92

Summary. Vitamin D₃ intestinal transport and liver metabolism were studied in rats with alloxan-induced diabetes. The condition was induced by i. v. alloxan injection in a dose of 40 mg/kg b. m. Diabetes development was monitored by blood serum glucose measurements, carried out

for 30 days. [³H]-cholecalciferol absorption in the rat intestine was found inhibited in the diabetic animals as against the reference animals, which fact results in disordered entry of vitamin D₃ to the body. [³H]-cholecalciferol absorption by the liver is reduced in the examined condition, and the time of its metabolism is increased more than threefold as against the reference animals. The share of vitamin D₃ hydroxylation by the liver of diabetic rats is also significantly reduced. The described disorders are responsible, among other things, for the reduction of the levels of vitamin D₃ active metabolites in the blood serum of rats with experimental diabetes.

© В. Л. БЫКОВ, 1993

УДК 616.992.282-07:616.43-008.6

В. Л. Быков

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ КАНДИДОИНФЕКЦИИ

Кафедра гистологии (зав.— проф. Г. С. Катинас) I Санкт-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова

Кандидоз представляет собой инфекцию, вызываемую условно-патогенными грибами рода *Candida*, чрезвычайно широко распространенную во всех странах мира и часто сочетающуюся с рядом эндокринных нарушений: сахарным диабетом, гипер- и гипокортицизмом, дисбалансом половых стероидов, гипопаратиреозом, гипотиреозом [2]. Отдельные сочетания столь типичны, что выделены в самостоятельный кандидоэндокринный синдром (синдром Whitaker), ведущими компонентами которого служат гипокортицизм и гипопаратиреоз [23]. Взгляды на характер связи эндокринопатий и кандидоза неоднозначны. Большинство авторов склоняются к мнению о первичности гормональных сдвигов, создающих благоприятный фон для развития кандидоинфекции [18, 23], однако другие указывают и на возможность вторичных изменений эндокринных желез под влиянием микотической инфекции [5]. Высказывается также предположение об отсутствии патогенетической связи между инфекцией и эндокринными нарушениями или их независимом развитии вследствие единого первичного (вероятно, генетического) дефекта [4].

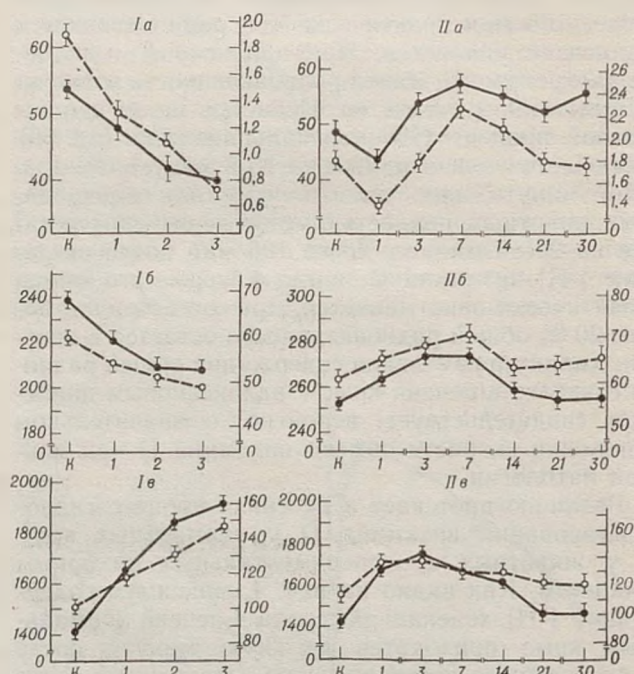
По очевидным причинам, решение вопроса о первичности кандидоинфекции или эндокринных нарушений в клинических условиях затруднено и требует экспериментальной проверки. Роль гормональных нарушений как факторов, предрасполагающих к развитию и тяжелому течению кандидоза, подтверждена рядом экспериментальных исследований [13, 16, 17]. Влияние кандидоинфекции на состояние желез внутренней секреции практически не изучено. В настоящей работе проведена морфофункциональная оценка состояния щитовидной (ЩЖ), околощитовидной желез (ОЩЖ) и коркового вещества надпочечника (НП) в динамике экспериментальной кандидоинфекции различной тяжести.

Материалы и методы

Опыты проведены на 78 мышах-самцах линии СВА массой 18–22 г. Животным 1-й группы внутрибрюшинно вводили высокую дозу возбудителя ($5 \cdot 10^8$ клеток *S. albicans*, штам 2565 Коллекции Всесоюзного центра по глубоким микозам Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург), мышам 2-й группы — сравнительно низкую дозу

($5 \cdot 10^6$ клеток). Наблюдения в указанных группах осуществляли в течение 3 и 30 сут соответственно. В качестве контроля использовали 12 незараженных животных.

Эндокринные железы фиксировали в смеси формалин — спирт — уксусная кислота по Лилли, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ставили ШИК-реакцию с докраской гематоксилином. В ЩЖ стереологическим методом точечного счета с помощью окулярной сетки с 25 точками определяли объемную плотность основных структурных компонентов (эпителия, коллоида, стромы — V_v , V_{vk} , V_{vs}). Измерения проводили при увеличении 420, учитывая не менее 1000 точек на срезах каждого органа [11]. В ОЩЖ и средних отделах пучковой зоны коры НП средние диаметры ядер определяли с помощью винтового окулярного микрометра МОВ-1 при увеличении 2250 и вычисляли объемы ядер по формуле для сфер. Методом точечного счета в ОЩЖ и НП оценивали объемную плотность секреторных



Морфофункциональные показатели состояния ЩЖ (а), ОЩЖ (б) и коры НП (в) при острой тяжелой (I) и легко протекающей (II) микотической инфекции.

По оси ординат: а — слева — V_v (сплошная линия), справа — V_{vk}/V_v (пунктирная линия); б, в — слева — объем клетки (паратироцитов и адренокортикоцитов), в μm^3 (сплошная линия), справа — объем ядер этих клеток, в μm^3 (пунктирная линия); по оси абсцисс — сроки наблюдения (в сут). К — контрольная группа

клеток и их ядер. Количество клеток на единице площади среза подсчитывали с помощью тест-сетки; численную плотность клеток (приравнивая ее к плотности их ядер) вычисляли по формуле Вейбеля — Гомеса [3]. На основании численной и объемной плотности клеток ОЩЖ и НП определяли их средний абсолютный объем [15, 19].

Результаты и их обсуждение

У животных 1-й группы после заражения развивалась тяжелая микотическая инфекция с диссеминацией, множественными поражениями внутренних органов и летальным исходом. Из 33 зараженных животных в течение первых 3 сут погибли или были забиты в агональном состоянии 29 (87,9 %). Во 2-й группе развивался локальный процесс без диссеминации, завершившийся выздоровлением всех животных.

При тяжелом течении кандидоза в ЩЖ величина V_v прогрессивно снижалась к 3-м суткам после заражения (см. рисунок, 1, а), $V_{vк}$ характеризовалась обратной динамикой, а V_{vc} достоверно не менялась. Соотношение V_{vs}/V_{vk} , являющееся показателем функциональной активности органа [1], достоверно снижалось к 3-м суткам (см. рисунок, 1, а). В ОЩЖ средний объем ядер паратироцитов снижался к 3-м суткам после заражения (см. рисунок, 1, б); аналогичная динамика отмечена для объема паратироцитов. Эта реакция достоверна уже в 1-е сутки; значения показателя на 2-е и 3-и сутки не различаются. Средний объем ядер адренокортикоцитов нарастал к 3-м суткам после заражения (см. рисунок, 1, в), одновременно была выявлена и гипертрофия адренокортикоцитов. Изменения достоверны уже на 2-е сутки; значения показателя на 2-е и 3-и сутки не различаются.

При легком течении кандидоза в ЩЖ в течение 1-х суток V_v снижалась, достоверно повышаясь по сравнению с контрольным уровнем к 3-м суткам (см. рисунок, II, а). В течение 3—14 сут величина этого показателя выше, чем в контроле, на 21-е сутки она ниже, чем на 7-е сутки, но не отличается от таковой на 14-е сутки. На 30-е сутки она не отличается от значений, выявленных на 3—21-е сутки. Соотношение V_{vs}/V_{vk} также снижается через сутки после заражения (см. рисунок, II, а), на 3-и сутки оно не отличается от такового в контроле, а на 7-е достоверно повышается с последующим снижением к 21-м суткам. Величина показателя на 21-е и 30-е сутки не отличается от наблюдаемой в контроле и на 3-и сутки после заражения.

В ОЩЖ объем ядер железистых клеток нарастает в течение первых 7 сут после заражения, однако этот эффект значим лишь начиная с 3-х суток (см. рисунок, II, б). На 7-е сутки величина показателя превосходит его уровень в контрольной группе. На 14—30-е сутки отмечено снижение величины объема ядер, которая в этот период не отличается от величины в контрольной группе. Сходная динамика выявлена у показателя среднего объема ядер паратироцитов, величина которого на 3—7-е сутки после заражения незначительно повышается, а на 14—30-е сутки не отличается от уровня в контроле.

Объем ядер клеток НП нарастает уже в течение 1-х суток после заражения, дополнительно увели-

чиваясь к 3-м суткам (см. рисунок, II, в). На 7—14-е сутки он выше, чем в контроле, а на 21-е и 30-е сутки не отличается от него. В целом, период с 1-х по 14-е сутки характеризуется повышением этого показателя. Объем адренокортикоцитов увеличивается уже в 1-е сутки после заражения, нарастая дополнительно к 3-м. Значения показателя на 7-е и 14-е сутки ниже, чем на 3-и. На 21-е и 30-е сутки объем клеток НП не отличается от такового в контрольной группе.

Таким образом, при острой тяжелой микотической инфекции происходит выраженное подавление функции ЩЖ и умеренное — ОЩЖ на фоне гиперфункции пучковой зоны коры НП. При хроническом протекающей легкой кандидоинфекции в ЩЖ начальный период снижения функции быстро сменяется умеренно выраженной активацией. В ОЩЖ на 3—7-е сутки выявляется умеренное повышение активности; в другие сроки показатели не отличаются от контрольных. В НП в течение 1-й недели определяются признаки активации функции, сохраняющиеся на протяжении 2-й недели, затем активность органа возвращается к исходному состоянию.

Вопрос о влиянии инфекционного процесса на активность желез внутренней секреции многократно изучался на различных экспериментальных моделях и в клинике [6, 8—10, 12, 21]. По-видимому, деятельность эндокринных желез должна обеспечить оптимальное развитие иммунных реакций и функционирование других защитных механизмов, активность которых в совокупности направлена на уничтожение или удаление микроорганизма. Вместе с тем при тяжелом течении инфекции, очевидно, наступает полом указанных гомеостатических механизмов. Отмеченные в таких условиях угнетение функции ЩЖ и активация коры НП обнаружены также при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе в эксперименте и клинике [8, 12]. Более того, предполагают, что снижение концентрации тиреоидных гормонов является таким же обязательным признаком тяжелого инфекционного процесса, как и повышение уровня кортикостероидов. Угнетение функции ЩЖ может быть следствием гиперсекреции кортикостероидов.

Значительная активация коры НП при тяжелой кандидоинфекции может в свою очередь привести к дополнительному подавлению защитных реакций вследствие иммунодепрессивного действия кортикостероидов. Таким образом, в этих условиях может замкнуться своеобразный круг, связывающий инфекцию, секрецию кортикостероидов и активность иммунной системы и приводящий к прогрессированию кандидоза на фоне все более углубляющейся иммунодепрессии. Сходная ситуация описана при некоторых паразитарных заболеваниях [11]. При кандидозе положение может еще более усугубляться вследствие иммунодепрессивных свойств *C. albicans* [22].

В группе с легким течением микотической инфекции, завершающейся выздоровлением животных, нами также отмечена активация функции коры НП (значительно менее выраженная, чем при тяжелом процессе), которая сочеталась на начальных стадиях инфекции с угнетением функции ЩЖ. Последнее в дальнейшем сменяется ее активацией, сохраняющейся в течение 3—14 сут. Этот

период, очевидно, соответствует этапу наиболее динамичной перестройки иммунной системы, активация которой обеспечивается повышением функции ЩЖ [6]. Интересно, что при легкой микотической инфекции активация НП и ЩЖ сочетается, что отличает эту ситуацию от наблюдаемой при тяжелом течении инфекции. Ранее сходные отношения указанных желез отмечены при умеренных стрессорных воздействиях [14]. Начальное подавление функции ЩЖ при кандидозе, отмеченное нами, описано при других инфекционных процессах [6].

Функциональная активность ОЩЖ, как показало проведенное исследование, угнетается при тяжелой кандидоинфекции и слабо активируется на 1-й неделе при легком течении. Механизмы регуляции секреции этих желез в условиях инфекционного процесса остаются неясными, однако очевидно, что торможение их функции способствует подавлению реакций иммунитета, а активация, напротив, стимулирует развитие иммунного ответа на возбудитель [20]. Эти данные согласуются со сведениями о том, что умеренное стрессорное воздействие сопровождается активацией ОЩЖ, а тяжелый стресс вызывает подавление их деятельности, которое считают прогностически неблагоприятным [7].

В целом, очевидно, что развитие кандидоза вызывает ряд вторичных морфологически регистрируемых сдвигов активности органов эндокринного аппарата. При тяжелом течении кандидоза эти сдвиги могут способствовать прогрессированию инфекции. При развитии кандидоинфекции на фоне первичных эндокринных нарушений последние будут комбинироваться со вторичными сдвигами, которые могут усугублять имеющиеся дисгормональные состояния. Следует учитывать также, что реакция изначально измененных эндокринных желез на инфекцию, вероятно, будет отличаться от оптимальной.

Выводы

1. При остром тяжелом системном кандидозе функциональная активность ЩЖ и ОЩЖ снижается на фоне резкой активации коркового вещества НП.

2. При легком течении кандидоинфекции умеренное угнетение функциональной активности ЩЖ в 1-е сутки после заражения сменяется ее повышением (2-я неделя) и последующей нормализацией. Функция ОЩЖ меняется незначительно. Активность коры НП умеренно возрастает в период разгара инфекции (1—2-я неделя), нормализуясь на поздних сроках (3—4-я неделя).

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В. Л. // Арх. анат.— 1979.— № 7.— С. 124—132.
2. Быков В. Л., Сильницкий П. А., Караев З. О. и др. // Сов. мед.— 1985.— № 7.— С. 48—52.
3. Вейбель Э. Р. Морфометрия легких человека.— М., 1970.
4. Зефирова Г. С., Гурьева И. В., Цаф З. З. // Тер. арх.— 1983.— № 4.— С. 148—149.
5. Потоцкий И. И., Заболоцкая Е. В. // Врач. дело.— 1971.— № 7.— С. 48—50.
6. Серебров В. Ю., Васильев Н. В., Удинцев Н. А. // Бюл. экпер. биол.— 1982.— № 2.— С. 46—48.
7. Слепушкин В. Д., Золотов Г. К. // Клин. мед.— 1982.— № 3.— С. 15—20.
8. Соколов Я. А., Чулок Т. А., Серова Т. А. // Журн. микробиол.— 1984.— № 12.— С. 83—88.
9. Степанов С. А., Григоренко А. А. // Арх. пат.— 1982.— № 3.— С. 79—82.
10. Харитонова А. М., Сафьянова В. М., Авакян А. А. // Паразитология.— 1982.— № 2.— С. 136—143.
11. Bailenger J., Peychaud A., Cabannes A., Haumont G. // Ann. Parasitol. Hum. Comp.— 1985.— Vol. 60.— P. 445—454.
12. Burgi U., Feller C., Gerber A. U. // Endocrinology.— 1986.— Vol. 119.— P. 515—521.
13. Dourov N., Coremans-Pelseener J. // Mykosen.— 1987.— Bd 30.— S. 175—183.
14. Galbo H. Hormonal and Metabolic Adaptation to Exercise.— Stuttgart, 1983.
15. Hansson C. G. // Acta endocr. (Kbh.).— 1967.— Vol. 55.— P. 247—255.
16. Hurley R. // J. Path. Bact.— 1966.— Vol. 92.— P. 57—67.
17. Khan Z. U., Misra V. C., Randhawa H. S., Damordan V. N. // Sabouraudia.— 1980.— Vol. 18.— P. 319—327.
18. Massy B. Le syndrome candidose-hypoparathyroïdie-insuffisance corticosurrénale: Thèse.— Amiens, 1969.
19. Robba C., Mazzocchi C., Nussdorfer G. G. // Cell Tissue Res.— 1987.— Vol. 248.— P. 519—525.
20. Swierenga S. H., MacManus J. P., Braceland B. M., Youdake T. // J. Immunol.— 1976.— Vol. 117, N 5.— Pt. 1.— P. 1608—1611.
21. Talwar G. P., Hanjan S. N. S., Saxena R. K. et al. // Regulation of Growth and Differentiated Function in Eukaryotic Cells / Ed. G. P. Talwar.— New York, 1985.— P. 271—281.
22. Vardinon N., Segal E. // Exp. Cell Biol.— 1979.— Vol. 47.— P. 275—280.
23. Whitaker J., Landing B. H., Esselborn V. M., Williams R. R. // J. clin. Endocr. Metab.— 1956.— Vol. 16.— P. 1374—1387.

Поступила 04.07.91

V. L. Bykov — MORPHOFUNCTIONAL ANALYSIS OF THE STATUS OF SOME ENDOCRINE GLANDS IN CANDIDIASIS

Summary. Morphometric analysis of the thyroid, parathyroid glands and adrenal cortex was carried out in mice with candidiasis. A grave systemic form of candidiasis, that eventuated in the death of the animals, was associated with a reduction of the functional activities of the thyroid and parathyroid glands and a drastic activation of the adrenal cortex. A benign course of the infection was paralleled by a moderate inhibition of the thyroid activity, followed by its activation and normalization. Changes of the parathyroid activity were negligible in such a case, and the adrenocortical activity is moderately growing at the peak of the infection and normalizes later.

Н. К. Шамсиева, А. А. Хусинов

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ ЯДЕР ПЕРЕДНЕГО ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Кафедра патофизиологии (зав.— проф. А. А. Хусинов) и ЦНИЛ (зав.— доктор мед. наук С. А. Плескановская) Самаркандского медицинского института

В исследованиях последних лет показана роль ряда химических веществ (бензол, пестициды) в механизмах нарушения функции и структуры нейросекреторных клеток (НСК) гипоталамуса [1, 2, 8].

Однако работ, посвященных изучению состояния активности ферментных систем НСК гипоталамуса при воздействии на организм пестицидов, в частности из группы фосфорорганических соединений (ФОС), в доступной литературе мы не встретили. Между тем препараты ФОС в настоящее время применяются в народном хозяйстве достаточно широко. В связи с этим в настоящей работе изучалась активность ферментов гликолиза — лактатдегидрогеназы (ЛДГ), цикла Кребса — сукцинатдегидрогеназы (СДГ), системы транспорта электронов — НАД- и НАДФ-диафоразы, а также активность гидролитических ферментов — кислой и щелочной фосфатазы (КФ, ЩФ) в супраоптических (СОЯ) и паравентрикулярных (ПВЯ) ядрах гипоталамуса в сопоставлении с морфофункциональными сдвигами в них при отравлении организма ФОС антио в дозе $1/10$ ЛД₅₀. Отравление животных производили 25 % техническим препаратом антио через рот с помощью зонда 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Материалы и методы

Исследования проводили на 72 белых беспородных крысах-самцах массой 180—220 г, содержащихся в обычных условиях вивария. На 8, 20, 30-е сутки после отравления животных декапитировали.

Для исследования активности ферментов нейросекреторных ядер (НСЯ) гипоталамуса кусочки фиксировали в жидком азоте сразу же после забоя животных. Срезы толщиной 9—10 мкм получали в криостате при -18°C . Активность ферментов КФ и ЩФ определяли по методу Берстона [9]. СДГ, ЛДГ, НАД- и НАДФ-диафораз — по Нахласу [3].

Для морфологических исследований гипоталамус фиксировали в жидкости Буэна с последующим обезживанием кусочков в спиртах возрастающей концентрации, затем заливали их в парафин. Для суждения о содержании нейросекреторного материала (НСМ) серийные срезы толщиной 6—7 мкм окрашивали паральдегидфуксином по Гомори — Габу и хромовоквасцовым гематоксилином по Гомори. Проводили также кариометрию ядер СОЯ и ПВЯ. О степени различий полученных в опытах данных судили по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У животных, забитых на 8-й день отравления, наблюдалась высокая активность изучаемых ферментов, особенно СДГ, которая в СОЯ и ПВЯ гипоталамуса увеличивалась почти в 2—3 раза (рис. 1). Активность НАД и НАДФ также нарастала. Что касается гидролитических ферментов, то активность КФ и ЩФ в те же сроки отравления в СОЯ и ПВЯ снижалась, причем снижение активности КФ было более выраженным, чем ЩФ.

Видимо, повышение содержания СДГ, НАД, НАДФ в СОЯ и ПВЯ на 8-й день отравления ФОС может свидетельствовать о высоком уровне в НСК окислительных процессов и особенно окислительного фосфорилирования. По-видимому, в эти сроки отравления одновременно наблюдается

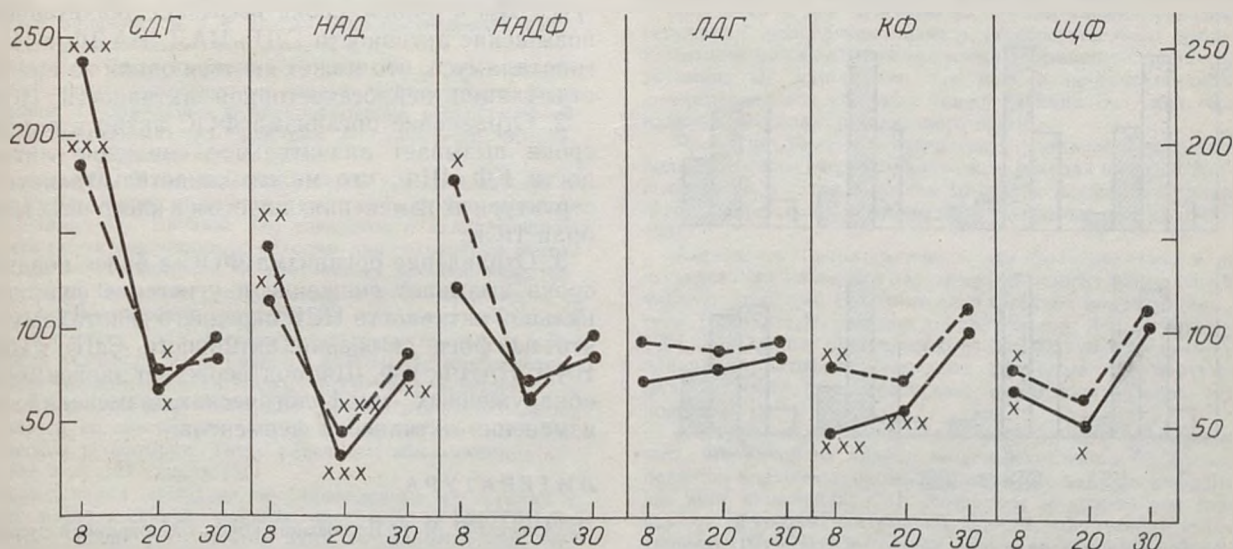


Рис. 1. Изменение активности ферментов НСК переднего гипоталамуса у животных после отравления ФОС антио в дозе $1/10$ ЛД₅₀.

Сплошная линия — СОЯ, пунктирная — ПВЯ. Показатели контроля приняты за 100. По оси ординат — степень изменений активности ферментов; по оси абсцисс — сроки отравления (в сут). Достоверность различий по сравнению с контролем: одна звездочка — $p < 0.05$, две звездочки — $p < 0.01$, три звездочки — $p < 0.001$.

Объемы ядер (в мкм³) НСК, СОЯ и ПВЯ гипоталамуса у контрольных животных и у животных с различными сроками отравления ФОС антио в дозе 1/10 ЛД₅₀ (M±m)

Ядро	Контроль	Сроки отравления, сут		
		8	20	30
СОЯ	349±4,6	412±7,1***	300±4,0***	324±7,0**
ПВЯ	364±5,5	424±14,1**	310±11,4*	340±0,1*

Примечание. Достоверность различий по сравнению с контролем: одна звездочка — $p < 0,05$, две звездочки — $p < 0,01$, три звездочки — $p < 0,001$.

и активный выход из поврежденных НСК во внеклеточную среду лизосомальных гидролаз, которые имеют КФ [5, 7] и поступление ЩФ через поврежденные мембраны в капилляры, поэтому количество их снижалось.

Согласно данным литературы, в интактном состоянии в нейронах переднего гипоталамуса обнаруживается небольшое количество СДГ [4], и в то же время отмечается достаточно высокая активность КФ, гранулы которой заполняют всю цитоплазму НСК [10].

На 20-й день отравления наблюдалось снижение активности почти всех изученных ферментов. В то же время активность ЛДГ существенно не отличалась от контроля. Можно допустить, что такой характер изменений активности ферментов свидетельствует о нарастании в какой-то мере в эти сроки отравления интенсивности анаэробного пути окисления.

На 30-й день отравления отмечалась склонность к нарастанию активности гидролитических ферментов, количество их было несколько большим, чем у интактных крыс. В то же время активность СДГ, ЛДГ, НАД, НАДФ незначительно уменьшалась.

Что касается изменений морфологических и морфометрических показателей (см. таблицу, рис. 2), то у животных, забитых на 8-й день отравления, в НСК СОЯ и ПВЯ преобладали в основном увеличенные в размерах светло-окра-

шивающиеся набухшие клетки с низким содержанием НСМ (клетки I и II типов), которые по классификации Поленова [6] относятся к клеткам с выраженной функциональной активностью. Через 20 сут в СОЯ и ПВЯ, наоборот, увеличивалось количество темно-окрашивающихся клеток с большим содержанием НСМ и уменьшенными в объемах ядрами (клетки III типа), что свидетельствует о понижении функциональной активности этих клеток (Поленов, 1971). На 30-е сутки наблюдалась тенденция к восстановлению нейросекреторной активности. При этом количество НСК I, II типов уменьшалось, а количество клеток III типа увеличивалось. Однако одновременно увеличивалось и количество дегенеративных пикноморфных клеток (клетки IV типа).

По данным литературы (Поленов, 1971), высокое содержание нейросекрета может указывать как на интенсивный синтез, так и на задержку транспорта при низкой скорости его выведения. Повышение содержания нейросекрета в клетках связано скорее с торможением его выведения, чем с повышением синтеза. Следовательно, выявленное уменьшение объема ядер и НСМ в НСК СОЯ и ПВЯ на 20-е сутки отравления может свидетельствовать о понижении их функциональной активности.

Таким образом, изучение активности окислительно-восстановительных и гидролитических ферментов крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса при отравлении ФОС антио показало, что изменение активности ферментов коррелирует во времени и совпадает с морфофункциональными сдвигами НСК переднего гипоталамуса. Поэтому можно утверждать, что одним из патогенетических механизмов и возможных причин морфофункциональных сдвигов в НСК при отравлении организма пестицидами может быть нарушение активности ключевых ферментов цикла Кребса и анаэробного гликолиза, а также гидролитических ферментов.

Выводы

1. Отравление организма ФОС антио в дозе 1/10 ЛД₅₀ в ранние сроки вызывает значительное повышение активности СДГ, НАД, НАДФ в НСЯ гипоталамуса, что может явиться одной из причин стимуляции нейросекреторной активности НСК.
2. Отравление организма ФОС антио в ранние сроки вызывает значительное снижение активности КФ, ЩФ, что может свидетельствовать о структурных изменениях лизосом и клеточных мембран НСК.
3. Отравление организма ФОС в более поздние сроки вызывает снижение и угнетение функциональной активности НСК переднего гипоталамуса, что на фоне снижения активности СДГ, ЛДГ, НАД, НАДФ, КФ, ЩФ подтверждает зависимость обнаруженных морфологических изменений от изменения активности ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизова О. М. // Всесоюзная конф. «Эндокринная система и вредные факторы внешней среды», 3-я. — Л., 1987. — С. 6.
2. Бахтизина Г. З. // Всесоюзная конф. «Эндокринная система и токсические факторы внешней среды», 1-я. — Л., 1979. — С. 11.

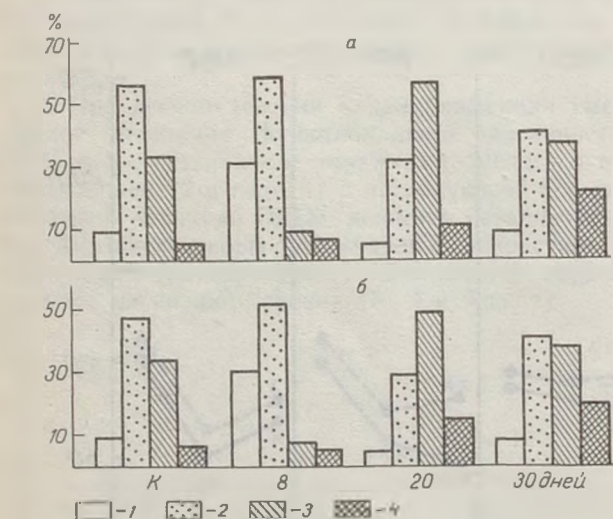


Рис. 2. Содержание различных типов НСК в СОЯ (а) и ПВЯ (б) у контрольных (К) и отравленных ФОС животных (в % от общего числа клеток).

1 — светлые НСК; 2 — НСК с умеренным содержанием НСМ; 3 — темные НСК; 4 — пикноморфные клетки.

3. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии и гистологической техники. — М., 1982. — С. 292.
4. Гуляниц Э. С. // Пробл. эндокринологии. — 1975. — № 3. — С. 110.
5. Коровкин Б. Ф. // Вестн. АМН СССР. — 1982. — № 9. — С. 69.
6. Поленов А. Л. Гипоталамическая нейросекреция. — Л., 1971. — С. 89.
7. Покровский А. А., Тутельян В. А. Лизосомы. — М., 1976. — С. 13.
8. Хусинов А. А., Курамбаев Я. К., Зияева Д. Х. // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция. — М., 1989. — Т. 1. — С. 217.
9. Burston M. S. Enzyme Histochemistry and its Application in the Study of Neoplasia. — New York, 1962.
10. Eranko O. // Acta physiol. scand. — 1951. — Vol. 24, N 1. — P. 6.

Поступила 26.03.92

N. K. Shamsiyeva, A. A. Khusinov — ACTIVITIES OF THE ANTERIOR HYPOTHALAMUS NEUROSECRETORY NUCLEAR ENZYMES IN EXPOSURE TO ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS

Summary. Under study were activities of glycolysis enzymes: LDH, Krebs' cycle — SDH, those of electron transport system — NAD and NADP-diaphorase, and of the hydrolytic enzymes, acid and alkaline phosphatases in the hypothalamus, as were morphofunctional shifts in these enzymes' activities in poisoning with organophosphorus compounds. The experiments were carried out in 72 white male outbred rats weighing 180-200 g, that were administered PHOS antio (an organophosphorus compound) in a daily dose of 0.1 LD₅₀ for 30 days. Early dates of poisoning were associated with an essential rise of the redox enzymes and a lowering of the hydrolytic enzymes levels, this being paralleled by morphologic signs of activation of the neurosecretory cells. Later high levels of neurosecretory material in the neurosecretory nuclei and reduced counts of neurosecretory cells were coupled with almost all the enzymes' activities lowering. This permits a conclusion that changed activities of the enzymic systems may be one of the pathogenetic mechanisms and possible causes of neurosecretory cell dysfunction in pesticide poisonings.

ОБЗОРЫ

© В. Н. БАБИЧЕВ, Т. В. ЕЛЬЦЕВА. 1993

УДК 618.179-02:015.356]-07

В. Н. Бабичев, Т. В. Ельцева

ВИТАМИНЫ И ИХ РОЛЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Лаборатория физиологии эндокринной системы (руководитель — проф. В. Н. Бабичев) Эндокринологического научного центра (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Необходимость анализа данных литературы о роли витаминов в нормальном функционировании репродуктивной системы логически вытекает из общей постановки вопроса о механизмах ее центральной регуляции. Витамины, как и гормоны, являются высокоактивными соединениями, причастными к работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза на уровне как гипоталамуса, так и гипофиза и половых желез. Такой витамин, как D₃ с его общегенерализованным действием, может быть рассмотрен как аналог гормонов, принимающих участие в реализации гормональных эффектов на всех уровнях. Большой интерес у эндокринологов-клиницистов проявляется и к другим жирорастворимым витаминам, какими являются витамины А и Е.

Исходя из вышеизложенного, нами была предпринята попытка описать существующие концепции относительно роли витаминов в нормальном функционировании репродуктивной системы, механизмах их действия и значимости использования их в терапевтических целях.

Витамин D₃. Максимальный интерес у исследователей в плане изучения роли витаминов в системе репродукции вызывает витамин D₃. Витамин D₃ совместно с кальцитонином и тиреоидными гормонами, необходим для сохранения гомеостаза кальция и фосфора. К настоящему времени известно, что витамин D₃ влияет на процессы ионного транспорта в таких органах-мишенях его действия, как кишечник, почки и костная ткань [56]. Механизм действия одного из производных витамина D₃, а именно 1,25(OH)₂D₃, являющегося наиболее биологически активным, аналогичен действию стероидных гормонов [22]. Инициация его действия внутри клетки начинается со связывания его со специфическим цитоплазматическим рецептором. Такие рецепторы обнаружены в кишечнике и других тканях [55].

Исследования последних лет, проведенные на органах и тканях млекопитающих, выявили рецепторы к 1,25(OH)₂D₃ в костной ткани [14], почках [18], околощитовидных железах [37], гипофизе [35], молочных железах и коже [19], половых железах [36], а также в некоторых опухолевых клеточных линиях, в частности в остеогенной саркоме [49], и MCF-7, клетках опухоли молочной железы [25].

Хотя функции 1,25(OH)₂D₃ еще до конца не раскрыты,

наличие рецепторов к нему во многих тканях и органах, не связанных непосредственно с регуляцией метаболизма кальция и фосфора, ставит перед исследователями вопрос о специфическом значении данного соединения в регуляции различных системных реакций организма, и в частности в контроле репродукции.

В опубликованной в последние годы литературе, посвященной проблеме влияния витамина D₃ на репродуктивную функцию, нам представляется целесообразным выделить и рассмотреть ряд аспектов, в которых обмен витамина D₃ в организме и его действие на органы-мишени связаны с регуляцией репродукции самым непосредственным образом. К таковым можно отнести модуляцию активности гидроксилаз витамина D₃ эстрогенами, его роль в процессах роста и дифференцировки клеток, а также витамин D₃ — как гормональный мессенджер солнечного света.

Чтобы приобрести биологическую активность витамин D₃ должен дважды гидроксилироваться, сначала в печени 25-гидроксилазой, а затем в почках 1α-гидроксилазой, в результате чего образуется активный метаболит витамина — 1,25(OH)₂D₃ [23].

Активность 1α-гидроксилазы, как было показано в ряде исследований, находится под контролем многих факторов, в том числе и гормонов. Основным эндокринным модулятором синтеза 1,25(OH)₂D₃ являются паратгормон [59] и эстрогены [66]. Эти данные представляют весьма существенными для понимания патофизиологических процессов при нарушении функций почек, гипопаратиреозе, постменопаузальном остеопорозе.

Имеется весьма значительное число данных, подтверждающих, что одной из причин вышеперечисленных заболеваний является нарушение процессов активного захвата кальция из просвета кишечника [24]. Эстрогены и прогестерон стимулируют 1α-гидроксилазу почек курицы, обеспечивая высокий уровень 1,25(OH)₂D₃ в крови, что в свою очередь приводит к улучшению утилизации кальция и способствует образованию яичной скорлупы [12]. Заметное повышение активности почечной 1α гидроксилазы наблюдается у цыплят и петушков при инъекции им эстрогенов и гестагенов [66]. Что касается человека, то исследования, проведенные у женщин, страдаю-

щих постменопаузальным остеопорозом, показали, что только препараты эстрогенов в комбинации с гестагенами восстанавливали процессы всасывания кальция в кишечнике, в то время как плацебо было неэффективно [8]. Так как всасывание кальция находится под контролем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, то можно предполагать, что увеличение поглощения кальция под влиянием гормональных препаратов является следствием повышения продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Действительно, недавно было обнаружено прямое действие эстрогенов на синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почке человека [17]. Эти факты позволяют сделать вывод о том, что снижение продукции биологически активного производного витамина D_3 как следствие снижения эстрогенной активности яичников является основной причиной развития постменопаузального остеопороза. Однако применение эстрогенных препаратов для лечения данного заболевания ограничено их побочными эффектами [62]. В связи с этим большое значение имеет использование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который в количестве 1 мкг в день является эффективным и хорошо переносимым средством терапии данного заболевания [9]. Положительный прогноз для применения этого метода лечения постменопаузального остеопороза дают результаты исследования, показавшего повышение в крови уровня остеокальцитонина (белка, связывающего кальций) у престарелых людей после терапии витамином D_3 [31].

Однако еще более важен витамин D_3 для развивающегося организма. Одной из лучших моделей для понимания эффектов $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на геномном уровне являются исследования молекулярных процессов экспрессии витамин- D -зависимых кальцийсвязывающих белков (КСБ_{9д} или КСБ_{28д}), которые являются наиболее изученными маркерами активности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [26]. Эти протеины экспрессируются в различных тканях организма с разной степенью специфичности, например, у цыплят экспрессия КСБ_{28д} в кишечнике полностью зависит от присутствия $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, но эта зависимость гораздо менее выражена в почках и совершенно отсутствует в мозге [40]. Таким же образом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ регулирует экспрессию КСБ_{9д} в кишечнике и почках крыс, но не влияет на таковую в плаценте и мозге [67].

При изучении чувствительности к двум основным метаболитам витамина D_3 — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — в эмбриональном и неонатальном периодах развития в некоторых тканях организма крысы установлено, что хондробласты, клетки почек, мозжечка и гипофиза сначала чувствительны к $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а впоследствии — к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [63]. Эти данные позволяют предположить, что $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ действует как фактор созревания в периоде эмбриогенеза, возможно, индуцируя синтез рецепторов к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и одновременно способствуя ингибированию синтеза своих собственных рецепторов [63].

К настоящему времени установлено, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ участвует в регуляции экспрессии большого числа генов как связанных, так и не связанных с поддержанием гомеостаза кальция [36]. Эти факты значительно расширяют границы изучения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в эндокринологии. Эффекты этого кальцитропного гормона, а точнее многофункционального стероидного гормона, включают регуляцию клеточного роста, пролиферации и дифференцировки многих тканей. В этом плане следует упомянуть взаимодействие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и иммунной системы. Ранее считалось, что синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ осуществляется только в почках и плаценте [71]. В последнее время показано, что активированные моноциты и макрофаги также способны синтезировать $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [60]. Более того, моноциты и лимфоциты имеют рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который влияет на процессы дифференцировки этих клеточных линий [50]. В связи с тем что между эндокринной и иммунной системами организма имеются тесные взаимоотношения, можно сделать вывод о важном значении витамина D_3 в терапии многих заболеваний. Особенно следует подчеркнуть его ингибиторное влияние на рост опухолевых клеток молочной железы. Ряд данных подтверждает концепцию опосредования ростингибирующего эффекта витамина D_3 через рецепторный механизм [54]. Также показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ способен модулировать процессы роста опухолевых клеток молочной железы в зависимости от действия половых стероидов [16].

Клетки опухоли гипофиза (GH_3), которые спонтанно синтезируют и секретируют пролактин и гормон роста, в свою очередь являются подходящей моделью для изучения механизма действия $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Обнаружение рецепторов к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в ткани GH_3 подтверждает предположение о существовании петли обратной связи между почками и адено-гипофизом в контроле секреции пролактина [34]. Влияние $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на секрецию пролактина и гормона роста в свою очередь находится под контролем тироллиберина и соматостатина, двух важных регуляторов секреции пролактина, при-

чем для проведения эффекта $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ необходим экстраклеточный кальций [53].

Известно, что увеличение концентрации экстраклеточного кальция специфически повышает синтез пролактина-мРНК и пролактина в GH_3 -клетках, содержащихся в бескальциевой среде [72]. Кроме того, есть данные, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливает действие Ca^{2+} на синтез пролактина-мРНК [70]. Суммируя результаты этих исследований, можно сделать вывод, что действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ заключается в том, что, облегчая транспорт экстраклеточного кальция внутрь клетки, он тем самым оказывает влияние на транскрипцию гена пролактина и/или стабильность мРНК. Проводя аналогию между индукцией синтеза белков, связывающих кальций, в клетках слизистой кишечника под влиянием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и действием витамина на GH_3 -клетки, можно предположить, что индуктивный эффект $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в отношении Ca^{2+} -связывающих белков является общим свойством, присущим данному витамину, посредством которого он влияет на активность самых разнообразных клеток [34].

В связи с этим следует упомянуть, что Ca^{2+} -зависимые механизмы участвуют в модуляции активности ферментов метаболизма циклических нуклеотидов, фосфорилировании белков, регуляции секреторной функции клетки, мышечном сокращении, сборке микротрубул, метаболизме гликогена, транспорте ионов. Также Ca^{2+} -зависимый механизм необходим для биосинтеза стероидов в семенниках и надпочечниках [42], для стимулируемой ЛГ секреции как тестостерона клетками Лейдига [41], так и эстрогенов овариальными клетками [69], для гонадотропин-рилизинг-гормонстимулируемого освобождения ЛГ из клеток гипофиза.

Нам представляется весьма интересной гипотеза W. Stumpf, M. Denpy [65], согласно которой $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ можно рассматривать как «гелиогенный гормон», обеспечивающий совместно со своим антагонистом «гормоном темноты» — мелатонином адекватную реакцию организма к условиям окружающей среды. Синтез и действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ зависят от количества света, проникающего в кожу и регулирующего метаболизм витамина в печени, почках и коже. Авторадиографическими методами исследования показано, что мишенями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ являются мозг, гипофиз, щитовидная железа и парашитовидная железа, тимус, плацента, молочные железы, поджелудочная железа, надпочечники, половые железы, почки, кишечник [65]. Действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на клетки-мишени организма модулируется рядом факторов: продукцией в печени специфических белков, связывающих $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, уровнем мелатонина в крови, степенью пигментации кожи, нейроэндокринным эффектом видимого света и температурой. Таким образом, влияние света как фактора внешней среды на процессы репродукции опосредуется не только визуальным освещением, но и коротковолновым, через синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в коже и его действие в организме. Связывание $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в ядре клеток ряда органов и действие данного соединения на уровень гормонов в крови показывают, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ следует рассматривать не только как регулятор метаболизма кальция, но и как соматотропный активатор с выраженным действием на рост, развитие и репродукцию [65]. Этот вывод подтверждают данные о кооперативном действии $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и эстрогенов в регуляции репродуктивной функции, синхронном изменении уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и эстрогенов в крови во время менструального цикла, полового созревания, лактации, беременности [65]. По аналогии с организующим и активационным эффектами действия половых стероидов на систему регуляции гонадотропной функции гипофиза и полового поведения таковые предполагаются и для стероидного гелиогенного гормона $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [65]. Так, 1 α -гидроксильное 25 (ОН)-холекальциферола было обнаружено в плаценте и почках плода у многих видов млекопитающих. Результаты авторадиографических исследований показали, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ легко проникает через плаценту, после чего его можно обнаружить в таких органах плода, как почки, панкреатическая железа, кожа, кости скелета, зубы.

Предполагается, что с изменением в крови уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ связаны видоспецифичность биологических ритмов плода, возраст наступления менархе, регуляция овуляции и фертильности, что обеспечивает подготовленность организма к репродукции и рождению потомства [65].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные о взаимодействии витамина D_3 с репродуктивной функцией, его влияния на многие жизненно важные процессы открывают перед исследователями и врачами-клиницистами широкие перспективы. Сейчас ученые исследуют аналоги витамина D_3 , применение которых позволит устранить такой нежелательный побочный эффект, как гипокальциемия, и обеспечить возможность более полного изучения роли $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в

пролиферации и дифференцировке клеток, а также использование данного соединения для практической медицины [7].

Витамин Е

Существование в пище факторов, которые могут влиять на репродукцию, впервые было установлено в 1922 г. [27]. Особое внимание исследователей привлекли к себе производные бензопирена, в совокупности названные токоферолами, или витамином Е.

Витамин Е необходим для сперматогенеза у ряда животных, включая млекопитающих, птиц, рыб и насекомых [4, 45, 47]. При отсутствии в пище витамина Е у цыплят, крыс, хомяков, кроликов, морских свинок, собак, кошек, свиней и обезьян наблюдается дегенерация сперматогенных клеток [43—45]. У самцов крыс исключение из пищи витамина Е в первую очередь затрагивает сперматогенез, но не влияет на функцию клеток Лейдига [43—45]. Известно, что нарушение сперматогенной функции семенников можно предотвратить, если проводить терапию витамином Е не позже 20-го дня после его исключения из пищи, в более поздние сроки повреждение дифференцировки сперматогенных клеток становится необратимым [43—45]. Этот факт свидетельствует о том, что витамин Е-зависимые процессы на определенных стадиях сперматогенеза запрограммированы в препубертатном периоде развития. Гистологические изменения в строении семенников у самцов крыс, лишенных витамина Е, можно наблюдать только по достижении ими возраста 2,5—3 мес. [43]. Таким образом, дегенеративные процессы, характеризующие нарушение сперматогенеза, а именно: неподвижность сперматозоидов, ядерный хромолиз сперматид и вторичных сперматоцитов, сращивание и расщепление столбовых клеток, требующие для своего завершения 2—3 нед. Однако в течение этого периода и до 14-недельного возраста не наблюдается различий между опытной и контрольной группами самцов крыс в содержании тестостерона в плазме крови, в размерах семенных пузырьков, а также их способности синтезировать цитрат, который является основным источником энергии для сперматозоидов, а также в уровне фолликулостимулирующего гормона в плазме крови, который в обеих группах синхронно повышается и достигает пиковых величин к 5—6-месячному возрасту, а затем постепенно снижается. В этот период не нарушается синтез ингибина в клетках Сертоли [20]. На основании этих данных был сделан вывод, что нейроэндокринная регуляция гонадотропной функции гипофиза по механизму отрицательной обратной связи (между продукцией фолликулостимулирующего гормона и ингибина) не нарушена при лишении животных витамина Е и что нарушение сперматогенеза не может быть связано с ослаблением функциональных связей между гипоталамусом, гипофизом и семенниками [20]. Таким образом, можно предположить, что роль витамина Е в развитии сперматогенной функции семенников является уникальной и специфичной.

Связь между концентрацией гонадотропных и половых гормонов в плазме крови и сперматогенной функцией семенников была изучена на многих экспериментальных моделях; результаты проведенных исследований сравнивались с данными, полученными в опытах на животных, лишенных витамина Е. Дегенерация герминального эпителия семенников наблюдается при их трансплантации в брюшную полость [51], облучении [61], введении ряда онкогенных и антисперматогенных специфических препаратов [5, 29, 30, 48], общем дефиците специфических нутриентов, таких, как тиамин [21], витамин А [68], жирные кислоты [57], цинк [2]. Однако в большинстве этих моделей нарушению сперматогенеза сопутствует повышение уровня фолликулостимулирующего гормона в крови, что свидетельствует об осуществлении эффекта витамина Е на уровне гонад и его направленности на интрастесткулярные факторы регуляции сперматогенеза [20].

Известно, что α -токоферол является активным антиоксидантом, угнетающим свободнорадикальные реакции и защищающим ненасыщенные жирные кислоты в липидах от перекисидации, а следовательно, клеточные и субклеточные мембраны от повреждения; внедряясь в фосфатидный слой мембраны, витамин Е влияет на ее физические свойства. Здесь следует отметить, что семенники имеют высокую концентрацию ненасыщенных жирных кислот, уязвимых к повреждениям оксидантами [10]. Однако значение витамина Е в регуляции метаболизма липидов и поддержании целостности мембран может быть шире его антиоксидантной роли. Например, витамин Е контролирует активность фосфолипазы A_2 , играющей роль в метаболизме арахидоновой кислоты, предшественницы всех простагландинов [58]. Известно, что клетки Сертоли под действием фолликулостимулирующего гормона секретируют протенин, который регулирует интрастесткулярный уровень те-

стестерона и митогенных пептидов [28]. Показано, что витамин Е стимулирует рост клеток Сертоли в культуре тканей и [46]. В связи с этими фактами можно предположить, что витамин Е влияет на процессы сперматогенеза посредством действия на определенные этапы функционирования клеток Сертоли [20].

Необходимы дальнейшие исследования специфичности действия витамина Е на интертестикальную регуляцию определенных стадий развития зачаточных клеток сперматогенного эпителия.

У самок крыс дефицит в рационе витамина Е вызывает внутриутробную гибель плода, дегенеративные изменения в матке, дегенерацию эмбриональной сосудистой системы, анемию эмбриона [38].

Имеются данные о возможном участии продуктов свободнорадикального окисления липидов в нарушении репродуктивной функции у самца крысы [1]. Комплекс антиоксидантов, который включал ацетат токоферола, тиоловый антиоксидант и индуктор пероксидаз, аскорбат и рутин, давал выраженный защитный эффект на состояние репродуктивной системы у самца крысы. Полученные данные позволили авторам высказать предположение, что наличие эффективной системы антиоксидантной защиты сперматогенного эпителия от воздействия продуктов избыточного свободнорадикального окисления липидов является весьма важным условием передачи интактного наследственного материала, а также, что использование препаратов антиоксидантов в качестве средств, нормализующих репродуктивную функцию в период низкого поступления и повышенного расхода алиментарных антиоксидантов (зимне-весенний период, ситуации стресса, ограничение физической активности, повышение радиоактивного фона и др.), имеет большое значение.

В связи с этим следует подчеркнуть важность применения витамина Е в комплексе с прочими витаминами и минералами. Как пример можно привести исследование, в котором показан тонкий баланс между концентрациями в плазме крови витамина Е и цинка, что подтверждает кооперацию их действий в регуляции иммунных функций организма, ингибции действия онкогенов, стабилизации мембран эритроцитов при действии пероксидаз при некоторых кожных заболеваниях [6].

Витамин А

Обсуждая действие витамина Е на сперматогенную функцию семенников, мы упоминали и витамин А, который также необходим для нормального сперматогенеза [68]. При дефиците в пище витамина А (ретинола) сперматогенез прекращается на стадии мейоза, т. е. значительно раньше, чем при дефиците витамина Е, причем это нарушение имеет обратимый характер [13] и не зависит от андрогенной функции семенников [3]. У животных, лишенных витамина А, уровень тестостерона в плазме крови почти не отличается от нормы, уровень фолликулостимулирующего гормона увеличивается до пороговых величин, но дальнейшего снижения не происходит и концентрация гонадотропина остается повышенной [3, 13].

После терапии витамином А сперматогенез у самцов крыс восстанавливается, но при этом наблюдается длительная гиперсекреция фолликулостимулирующего гормона [33].

В культуре ткани семенника с крипторхизмом мышей витамин А действует синергично с фолликулостимулирующим гормоном, индуцируя дифференцировку сперматоцитов типа А [39]. Он также необходим для функционирования клеток Сертоли, оказывая на функцию этих клеток прямое действие [11]. Имеются данные, что не только сам ретинол, но и его метаболит — ретиноевая кислота — в свою очередь принимают участие в регуляции репродукции, способствуя стероидогенной функции семенников [52].

Молекулярные основы действия витамина А на функцию многих органов и тканей изучены достаточно полно. В цитозоле различных клеток организма обнаружены два типа белков, проявляющих витамин А-связывающую активность [57]. Первый тип является ретинолсвязывающим белком (РСБ), который к настоящему времени определен радиоиммунологическим методом почти во всех органах и тканях тела, выделен и очищен. Известно, что РСБ состоит из одной полипептидной цепи с мол. м. 14 600 дальтон, имеет одно место связывания более высокой степени специфичности по сравнению с РСБ крови [57].

Второй тип витамин А-связывающего белка, также широко распространенного в тканях тела, — клеточный белок, связывающий ретиноевую кислоту (РКСБ). Его главное отличие от РСБ заключается в связывании не ретинола, а ретиноевой кислоты, все остальные характеристики подобны РСБ [57].

В семенниках крыс методами иммуноцитохимии были выявлены оба белка — РСБ и РКСБ, но локализация их в клетках

семенника различна. РСБ находится в клетках Сертоли, выполняющих трофическую функцию для развивающихся клеток сперматогенного эпителия, в то время как РКСБ обнаруживается только в сперматогенных клетках, причем на поздних стадиях клеточной дифференцировки. При этом следует отметить, что ретиновая кислота не способна поддерживать сперматогенез у млекопитающих, хотя у них обнаруживаются клетки Сертоли, незначительное число сперматогоний и сперматозоидов, сперматиды у этих животных отсутствуют. Причина неспособности ретиновой кислоты поддерживать сперматогенез может заключаться в природе контактов между клетками Сертоли, при которых обеспечивается строгое ограничение наружного и внутреннего отделов сперматогенного эпителия в стенке семявыносящего канальца. Комплекс ретино-РСБ находится в интерстиции семенных канальцев, и для обеспечения более поздних стадий сперматогенеза он проникает через интерстиций в клетки Сертоли, в то время как для комплекса ретиновая кислота — РКСБ аналогичного механизма не существует, ретиновая кислота не может преодолеть гематотестикулярный барьер и попасть внутрь сперматогенных клеток на поздних стадиях дифференцировки, которые локализируются в альюминальной области эпителия канальца [57]. Скорее всего, ретиновая кислота образуется из ретинола *in situ*, это объясняет данные исследований, в которых ретиновая кислота, как содержащаяся в пище, так и при непосредственном введении в тестикулы, не могла способствовать поддержанию сперматогенеза [57].

В последнее время все больше внимания стало уделяться такому свойству витамина А и его натуральных и синтетических производных, как обеспечение нормальной дифференцировки эпителиальных тканей. Во многих экспериментальных системах ретиноиды проявляют тенденцию к подавлению митотической активности опухолевых клеток и препятствию трансформирующего эффекта канцерогенов [64]. Известно, что эпителиальная гиперплазия предстательной железы мышей, вызванная экспозицией к химическим канцерогенам или обработкой тестостероном, снижается до уровня у интактных животных добавлением в среду культуры клеток данного органа ретиновой кислоты, при этом наблюдается снижение синтеза ДНК и скорости пролиферации клеток [15].

При изучении действия ретиновой кислоты на метаболизм тестостерона в опухолевых клетках предстательной железы человека показано, что ретиновая кислота дозозависимым образом ингибирует активность 5 α -редуктазы, которая превращает тестостерон в его активный метаболит 5 α -дигидротестостерон [32]. Это исследование дает возможность надеяться, что ретиноиды и их аналоги могут найти применение в лечении онкологических заболеваний.

В заключение хочется отметить следующее. Репродуктивная функция циклична по своей природе, и необходимость в витаминах может изменяться в зависимости от физиологического состояния организма, при половом созревании, беременности, лактации и пр. Как видно из приведенных нами данных, жирорастворимые витамины принимают непосредственное участие в функционировании репродуктивной системы. Информация о механизмах действия витаминов на всех уровнях регуляции репродукции имеет большое значение в развитии будущих подходов к оптимизации диеты при коррекции нарушений репродуктивной функции. Нам представляется, что без глубокого понимания роли витаминов в функционировании органов, тканей и клеток, обеспечивающих репродукцию, невозможен прогресс в области эндокринологии, нейроэндокринологии и связанных с ними областях медицины и биологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайшенец В. Р., Бобырев В. Н., Воскресенская О. Н. // Бюл. exper. биол.— 1982.— Т. 107, № 9.— С. 229—231.
2. Appar J. // Annu. Rev.— 1985.— Vol. 4, N 43.— AP. 43—45.
3. Appling D. R., Chytil F. // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108, N 1.— P. 2120—2125.
4. Arscott G. H., Packer J. E. // J. Nutr.— 1976.— Vol. 91.— P. 219—223.
5. Bieri J. G., Mason K. E., Prival E. L. // Ibid.— 1982.— Vol. 97.— P. 162—172.
6. Bunk M. J., Dinisiran A. M., Schwartz M. K. et al. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.).— 1989.— Vol. 190, N 4.— P. 320—323.
7. CanCela L., Nemere I., Norman A. // J. Steroid Biochem.— 1988.— Vol. 30, N 1.— P. 33—39.
8. Canigga A., Gennari C., Borello G. // Brit. med. J.— 1970.— Vol. 4.— P. 30—32.
9. Canigga A., Lore A., de Cairano G. et al. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 27, N 4—6.— P. 815—824.
10. Carpenter M. P. // Biochim. biophys. Acta.— 1979.— Vol. 231, N 1.— P. 52—58.
11. Carson D. D., Lennarz W. J. // J. biol. Chem.— 1983.— Vol. 258.— P. 1632—1638.
12. Castillo L., Tanaka Y., Wineland M. J. et al. // Endocrinology.— 1979.— Vol. 104.— P. 1598—1601.
13. Catignani G. L., Bier J. G. // Nutr. Metab.— 1980.— Vol. 24.— P. 255—261.
14. Chen T. L., Hirst M. A., Feidman D. // J. biol. Chem.— 1979.— Vol. 254.— P. 7491—7494.
15. Chopra D. P., Wilkoff L. J. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.).— 1979.— Vol. 162.— P. 229—234.
16. Chouvet C., Vicard E., Devonec M., Saez S. // J. Steroid Biochem.— 1986.— Vol. 24, N 1.— P. 373—376.
17. Christiansen C., Christensen M. S., Larsen N. E. // J. clin. Endocr.— 1982.— Vol. 55.— P. 1124—1130.
18. Colston K. W., Feldman D. // Ibid.— 1979.— Vol. 49.— P. 798—800.
19. Colston K. W., Hirst M. A., Feldman D. // Endocrinology.— 1980.— Vol. 107.— P. 1916—1922.
20. Cooper D. R., Kling O. R., Carpenter M. P. // Ibid.— 1987.— Vol. 120, N 1.— P. 83—90.
21. Delpost P., Terroine T. // Arch. Sci. physiol.— 1966.— Vol. 20.— P. 65—70.
22. De Luca H. F., Shoes H. K. // Ann. Rev. Biochem.— 1946.— Vol. 34.— P. 631—666.
23. De Luca H. F. // Vitamin D: Basic and Clinical Aspects / Eds R. Kumar.— Boston, 1984.— P. 1—10.
24. Dibble J. B., Sheridan P., Hampshire R. et al. // Clin. Endocr.— 1981.— Vol. 15.— P. 373—383.
25. Eisman J. A., Martin T. J., MacIntyre I. // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1980.— Vol. 93.— P. 9—16.
26. Emilaga J. S., Lawson D. E. M., Kodicek E. // Nature.— 1973.— Vol. 216.— P. 100—101.
27. Evans H. M., Bishop K. S. // J. metab. Res.— 1922.— Vol. 1.— P. 319—324.
28. Fieg L. A., Bellue A. R., Horback-Erickson N. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1980.— Vol. 77.— P. 4774—4776.
29. Gomes W. R., Hall R. W., Jain S. K. et al. // Endocrinology.— 1973.— Vol. 93.— P. 800—804.
30. Gomes W. R. // The Testis / Ed. W. R. Gomes, A. D. Johnson.— New York, 1977.— Vol. 4.— P. 605—610.
31. Guillemant J., Guillemant J., Feteanu D. et al. // J. Steroid Biochem.— 1989.— Vol. 33, N 6.— P. 1156—1159.
32. Halgunset J., Sunde A., Lundmo P. I. // Ibid.— 1987.— Vol. 28, N 6.— P. 731—736.
33. Haneji T., Mackawa M., Nishimune Y. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 114.— P. 801—805.
34. Haug E., Bjoro T., Guulvik K. M. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 28, N 4.— P. 385—391.
35. Haussler M. R., Manolagas S. C., Deftos L. J. // J. biol. Chem.— 1980.— Vol. 255.— P. 5007—5010.
36. Haussler M. R. // Rev. Nutr.— 1986.— Vol. 6.— P. 527—562.
37. Hughes M. R., Haussler M. R. // J. biol. Chem.— 1978.— Vol. 253.— P. 1065—1073.
38. Hurley W. L., Daane R. M. // J. Dairy Sci.— 1989.— Vol. 9, N 3.— P. 784—804.
39. Kata M., Sang W. K., Kato K. et al. // Biol. Reprod.— 1985.— Vol. 32.— P. 173—177.
40. King M. W., Norman A. W. // Arch. Biochem.— 1986.— Vol. 248.— P. 612—619.
41. Lin T. // J. Androl.— 1984.— Vol. 5.— P. 193—196.
42. Lin T. // Endocrinology.— 1985.— Vol. 117.— P. 119—122.
43. Mason K. E. // J. exp. Zool.— 1926.— Vol. 45.— P. 159—162.
44. Mason K. E. // Amer. J. Physiol.— 1940.— Vol. 131.— P. 268—272.
45. Mason K. E. // The Vitamin / Eds W. H. Sebrell, R. S. Harris.— New York, 1954.— Vol. 3.— P. 514—519.
46. Mather J. P. // Biol. Reprod.— 1980.— Vol. 23.— P. 249.
47. Meikle J. E., McFarlane J. E. // Canad. J. Zool.— 1965.— Vol. 43.— P. 87.
48. Mijaji T., Miyamoto M., Veda Y. // Acta path. Jap.— 1964.— Vol. 14.— P. 261.
49. Monolagas S. C., Haussler M. R., Deftos L. J. // J. biol. Chem.— 1980.— Vol. 255.— P. 4414—4417.
50. Monolagas S. C., Provvedini D. M., Tsoukas C. D. // Molec. cell. Endocr.— 1985.— Vol. 43.— P. 113—122.
51. Moore C. K., Chase H. D. // Anat. Rec.— 1923.— Vol. 26.— P. 344—347.
52. Morita S., Fernandes-Mejia S., Molmed S. // Endocrinology.— 1983.— Vol. 124, N 4.— P. 2053—2056.
53. Murdoch G. H., Rosenfeld M. G. // J. biol. Chem.— 1981.— Vol. 256.— P. 4050—4055.

54. Niendore A., Arps H., Dietel M. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 27, N 4—6.— P. 825—828.
55. Norman A. W., Weckler W. R. // Receptors and Hormone Action / Eds B. W. O'Malley, L. Birnbaumer.— New York, 1978.— P. 533—571.
56. Norman A. W. // The Calcium Homeostasis Steroid Hormone.— New York, 1979.— P. 490—498.
57. Ong D. E. // Nutr. Rev.— 1985.— Vol. 43, N 8.— P. 225—232.
58. Pappu A. S., Fatterpacher P., Sreenivasan A. // Wld Rev. Nutr. Diet.— 1978.— Vol. 31.— P. 190—200.
59. Rasmussen H., Wong M., Blike D., Goodman D. P. P. // J. clin. Invest.— 1972.— Vol. 51.— P. 2502—2504.
60. Reichel H., Koeffer H. P., Norman A. W. // J. biol. Chem.— 1987.— Vol. 262, N 10.— P. 931—937.
61. Rich K. A., deKretser D. M. // Endocrinology.— 1979.— Vol. 101.— P. 959—604.
62. Shapiro S., Kelly J. P., Rosenberg L. et al. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 313.— P. 969—972.
63. Somjen D., Earon Y., Harell S. et al. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 27, N 4—6.— P. 807—813.
64. Sporn M. B., Newton D. L. // Fed. Proc.— 1979.— Vol. 3.— P. 2528—2534.
65. Stumpf W. E., Denny M. E. // Amer. J. Obstet. Gynec.— 1989.— Vol. 161, N 5.— P. 1375—1384.
66. Tanaka Y., Castillo L., de Luka H. F. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1976.— Vol. 73.— P. 2701—2705.
67. Thomasset M., Parkes C. O., Cuisinier-Gleizes P. // Amer. J. Physiol.— 1982.— Vol. 243.— P. E483—E488.
68. Thompson J. W., Howell J., Pitt G. A. J. // Proc. roy. Soc. B.— 1964.— Vol. 195.— P. 510.
69. Veldhus J. D., Klase P. A. // Endocrinology.— 1982.— Vol. 111.— P. 1—7.
70. Wark J. D., Tashjian A. H. Jr. // J. biol. Chem.— 1983.— Vol. 258.— P. 12118—12121.
71. Weisman Y., Harell A., Edelstein S. et al. // Nature.— 1979.— Vol. 281.— P. 317—319.
72. White B. A., Bauerle L. R., Bancroft F. C. // J. biol. Chem.— 1981.— Vol. 256.— P. 5942—5945.

Поступила 30.01.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.154:577.175.62]-008.61-085.357:577.175.62]-015.23

Д. Е. Шилин, И. И. Дедов, Е. А. Григорьева

ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ СПИРОНОЛАКТОНА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Кафедра эндокринологии (зав.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Синдром гиперандрогении (СГА), основными проявлениями которого являются патологический гирсутизм, акне, жирная себорея, андрогенная алопеция, сопровождает широкий круг заболеваний женской репродуктивной системы, проявляющихся разнообразными нарушениями менструальной функции и бесплодием. Естественно, что терапии гиперандрогенных проявлений придается большое значение. Серьезной проблемой в психологическом и косметическом плане является также изолированный гирсутизм, тем более что избыточное оволосение наблюдается практически у каждой десятой женщины репродуктивного возраста [8]. Для избавления от «лишних» волос женщины используют различные методы. Но применение пинцета или бритвы малоэффективно, так как помогает лишь на короткое время и, кроме того, усиливает и ускоряет последующий рост волос. Применение химических паст и кремов-депиляторов имеет в основном те же проблемы, а электроэпиляция достаточно дорога, болезненна и практически сложно осуществима при значительном оволосении. Поэтому при выраженных проявлениях гиперандрогении или в случае тяжелого и среднетяжелого гирсутизма целесообразно применение системной антиандрогенной терапии.

Блокировать андрогенное действие в организме возможно несколькими путями: 1) торможением биосинтеза и секреции гормонов в железах; 2) увеличением концентрации тестостерон-эстрадиольсвязывающего глобулина (ТЭСГ) в плазме крови (что приводит к снижению биологической активности мужских половых гормонов в коже); 3) торможением образования в тканях-мишенях 5 α -дигидротестостерона (ДГТ) за счет угнетения активности фермента 5 α -редуктазы; 4) блокированием андрогенных рецепторов и реагирующих клетках с изменением внутриклеточного транспорта гормон-рецепторного комплекса к ядру; 5) ускорением метаболической инактивации и выведения андрогенов из организма [4]. В последнее время экспериментальная и клиническая эндокринология накопила много данных о том, что в основе ряда форм эндокринных и неэндокринных заболеваний, в том числе СГА, может лежать не столько нарушение деятельности той или иной железы внутренней секреции, гормонального транспорта или метаболизма гормонов, сколько нарушение чувствительности клеток к гормонам. Патология гормональной рецепции, а именно: повышение чувствительности рецепторов к андрогенам, играет определенную роль в патогенезе идиопатического гирсутизма (ИГ) [4]. На основании этого уделяется все больше внимания созданию и практическому использованию фармакологических средств, способных блокировать физиологическое и патологическое действие стероидов в андрогенчувствительных тканях на уровне взаимовлияния мужских половых гормонов с клеточными рецепторами. Эти средства, называемые антиандрогенами (АА),— антагонисты мужских половых гормонов — вытес-

няют андрогены за счет специфического связывания с рецепторами и выключения их из внутриклеточного цикла. По классическому определению R. Dorfman [25], «АА — это вещества, которые препятствуют проявлению активности андрогенов в тканях-мишенях. Ингибиторное действие этих веществ нужно отличать от соединений, которые снижают синтез и/или выделение гормонов гипоталамуса (рилизинг-факторов) и передней доли гипофиза (гонадотропинов, в частности ЛГ), и от веществ, действующих непосредственно на половые железы, ингибируя биосинтез и/или секрецию андрогенов» [2]. В настоящее время термин «антиандрогены» в основном употребляется как синоним «блокаторов циторецепторов мужских половых гормонов» [4]. За последние 10—15 лет произошел существенный прогресс в исследовании АА, внедрении их в практику. Определены показания к применению. В конце 70-х годов осуществились первые попытки по использованию спиронолактона (СЛ) как АА в лечении женщин с гирсутизмом [12, 45, 49]. В настоящее время накопилось много сведений как о механизме действия, так и об опыте применения препарата.

В нашей стране каких-либо эффективных лекарственных средств, обладающих антиандрогенной активностью, попросту не было. Так, широко применяемый за рубежом ципротеронацетат (ЦПА) использовался только в отдельных клиниках и начал закупаться лишь недавно в виде комбинированного препарата «Диане-35» (ЦПА+этинилэстрадиол) [7]; использование циметидина в качестве АА только начинается [8], а изучение синтезированного в Киевском НИИЭиОВ инфотлида остается на фазе клинических испытаний [4]. Ввиду того что результаты применения традиционных АА не удовлетворяли ни врачей, ни пациентов как из-за недостаточной эффективности, так и из-за побочных эффектов, продолжается поиск новых препаратов этого ряда.

Таким образом, применение с антиандрогенной целью СЛ (верошпирон), закупаемого в Венгрии и имеющегося в настоящее время на советском рынке, было бы удачно и в чисто практическом плане. СЛ является, по классификации А. Г. Резникова и С. В. Варги [4], представителем группы «чистых» блокаторов андрогенных рецепторов стероидного химического строения.

СЛ был синтезирован в 50-х годах (рис. 1), введен в практику с 1960 г. [1] как конкурентный антагонист альдостерона в отношении действия на дистальные отделы почечных канальцев. Используется при первичном гиперальдостеронизме (с низким содержанием ренина и сопутствующей гипокалиемией): при альдостероме — в качестве предоперационной подготовки, при идиопатической гиперплазии коры надпочечников — средство выбора хронической терапии; в комбинированной терапии при гипертонической болезни; при кардиальных

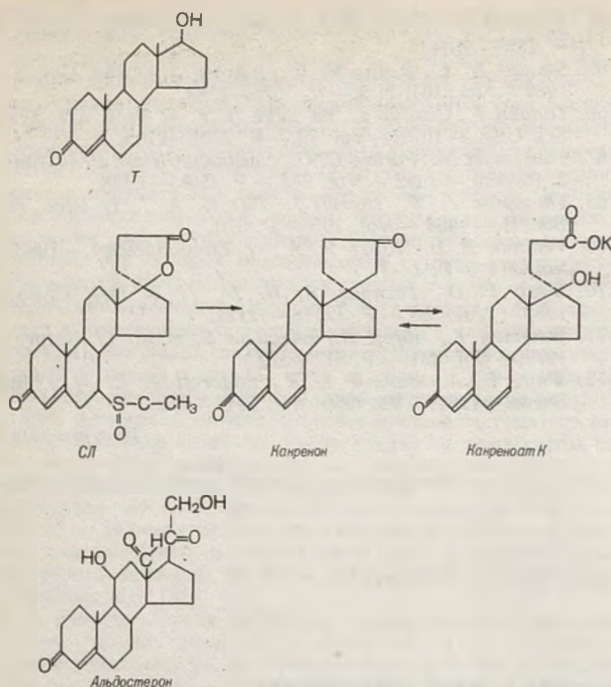


Рис. 1. Химическая структура СЛ и его метаболитов в сравнении с Т и альдостероном.

отеках, асците в связи с циррозом печени; в качестве K^+ -сберегающего диуретика в комбинации с салуретиками при отеках другого происхождения [3].

В первые же годы применения препарата описывается как достаточно неприятное побочное действие развитие у мужчин, длительно применяющих СЛ, гинекомастии, снижения либидо и потенции [1, 16, 18, 32], а у женщин — нарушений менструального цикла в виде дисфункциональных маточных кровотечений и в некоторых случаях аменореи [1, 29, 33]. СЛ изменяет в организме соотношение женских и мужских половых гормонов, влияет на синтез стероидов, метаболизм тестостерона [14, 18, 21, 34, 45, 52].

Любопытно отметить, что история открытия антиандрогенных свойств у некоторых других фармацевтических препаратов была также тесно связана с изучением патогенеза их побочных эффектов — феномена демаскулинизации и феминизации у мужчин и патологии менструальной и детородной функции у женщин. Это касается, например, H_2 -блокатора гистаминовых рецепторов циметидина и, отчасти, антимикотического средства — кетоконазола (низорал).

В 1968 г. Bruchovsky и Wilson обнаруживают периферическое превращение тестостерона (Т) в более активный андроген ДГТ [7], для которого в том же году Anderson и Ling описывают специфические клеточные рецепторы в предстательной железе [7]. И уже через год появляется работа Steelman, Brooks об антиандрогенном действии СЛ в результате взаимодействия его с рецепторами мужских половых гормонов [50].

К сожалению, в отечественной литературе возможности использования СЛ практически не освещены. Даже в настольном руководстве практических врачей по лекарственным средствам [3] об антиандрогенном действии препарата не упоминается.

Механизм действия

1. Главным компонентом антиандрогенного действия СЛ является его способность блокировать рецепторы мужских половых гормонов. Его свойство избирательно ингибировать рецепторы ДГТ на мембране клеток обнаружено при исследовании вентрального отдела предстательной железы крыс и тканей человека [26, 45]. Другие исследователи показали, что СЛ может связываться и с ядерными рецепторами ДГТ [14, 21]. Вместе с тем пока не решен вопрос о том, дает ли СЛ прямой фармакологический эффект либо его действие опосредовано основным метаболитом — канреноном [16, 17, 52] (см. рис. 1). Опыты *in vitro* показывают, что при добавлении канренона к сыворотке крови мужчин Т вытесняется из специфической связи с транспортным белком (ТЭСГ) [16]. Однако эти наблюдения подтверждаются не всеми [11, 52]. С другой стороны, по

степени ингибирующего влияния на активность ферментов стероидогенеза канренон вдвое превосходит СЛ [17].

Возможность использовать СЛ в качестве АА оправдывается тем, что по способности вытеснять в опытах *in vitro* ДГТ из связи с рецепторами фибробластов кожи гениталий человека он превосходит циметидин, флутамид, E_2 (эстрадиол), ципротерон, мегестролацетат, Р-2956. К сожалению, эта закономерность не сохраняется *in vivo* вследствие интенсивного метаболизма СЛ [26]. В связи с этим предполагают, что антиандрогенная активность СЛ возрастет если давать его в форме, максимально снижающей его метаболизм или деградацию канренона.

2. Многие исследователи отмечают эстрогеноподобное действие СЛ. Так, при инкубации цитозольных фракций из клеток молочных желез и матки крыс с E_2 и добавлением СЛ или антиэстрогена тамоксифена специфическое связывание E_2 снижалось. При ежедневном введении неполовозрелым крысам только 40 мкг СЛ масса матки, содержание в ней белка, рецепторов эстрогенов и прогестерона (ПГ), а также пероксидазная активность значительно повышались. При одновременном введении E_2 (0,5 мкг) СЛ ингибировал его стимулирующее действие на все эти показатели, за исключением содержания рецепторов ПГ. Тамоксифен в такой же дозе обладал аналогичной эстрогенной и антиэстрогенной активностью [40]. И, наконец, третьим компонентом механизма усиления эстрогенизации на фоне СЛ можно считать его активирующее влияние на активность 17β -редуктазы (см. ниже), за счет чего повышается превращение эстрона в E_2 .

3. Периферическое действие СЛ дополняется его влиянием на 5α -редуктазу — фермент, катализирующий восстановление Т в его активную форму ДГТ (рис. 2). Значительное снижение скорости образования ДГТ в крови наблюдается у женщин с ИГ и синдромом поликистозных яичников, принимавших СЛ в течение месяца с хорошим терапевтическим эффектом [47]. Аналогичный эффект на активность 5α -редуктазы отмечался и в условиях *in vitro* в коже гениталий женщин, оперированных по поводу различных гинекологических заболеваний [47].

4. В исследованиях по изучению влияния СЛ на стероидогенез у животных сделан вывод, что он снижает активность микросомальных ферментов, действие которых зависит от цитохрома Р-450. Его количество при этом уменьшается в над-

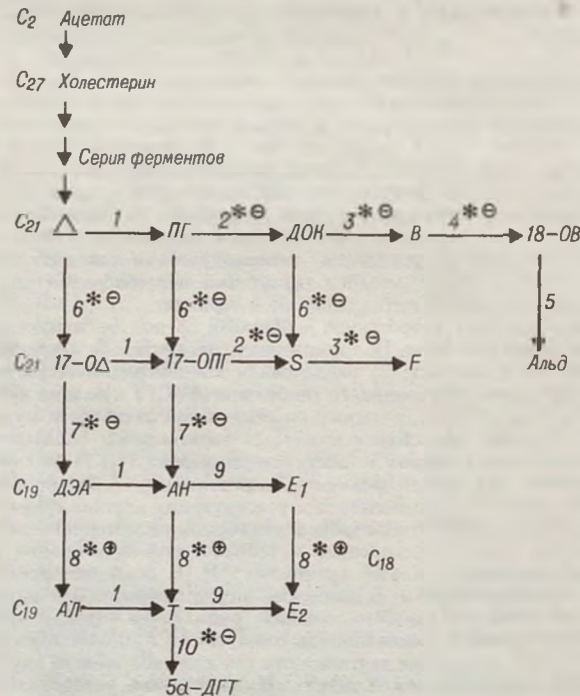


Рис. 2. Этапы биосинтеза стероидов. Возможные локусы влияния СЛ.

Δ — прегненолон; 17-ОД — 17-оксипрегненолон; 17-ОПГ — 17-оксипрегностерон; ДОК — дезоксикортикостерон; А — кортикостерон; 18-ОВ — 18-оксикортикостерон; Альд — альдостерон; ДЭА — дегидроэпиадростерон; АН — андростендион; АЛ — андростендиол; 5α-ДГТ — 5α-дигидротестостерон; E₁ — эстрон; 1 — 3β-ол дегидрогеназа; 2 — C₁₇-гидроксилаза; 3 — 11β-гидроксилаза; 4 — C₁₇-гидроксилаза; 5 — C₁₇-дегидрогеназа; 6 — 17α-гидроксилаза; 7 — 17α, 20-лиаза; 8 — 17β-дегидрогеназа; 9 — ароматаза; 10 — 5α-редуктаза. Действие СЛ отмечено звездочкой.

почечниках и гонадах на 80—90 % [42]. К таким ферментам относятся 17 α -гидроксилаза, 11 β -гидроксилаза, 21-гидроксилаза, 17, 20-лиаза, 18-гидроксилаза. Напротив, активность 17 β -редуктазы (фермента, не зависящего от цитохрома Р-450) даже несколько повышалась [42]. Кроме того, снижение активности ферментов под влиянием СЛ происходит у тех животных, у которых основным синтезируемым глюкокортикоидом является кортизол и у которых имеется соответственно высокий уровень активности 17 α -гидроксилазы.

Поскольку по химической структуре СЛ имеет стероидное строение, постольку при попадании в организм (и, в частности, в кровотоки органов, синтезирующих и/или деградирующих стероиды) он активно метаболизируется естественными биохимическими путями по правилам, свойственным для нативных эстрогенных стероидов. Предполагается, что 17 α -гидроксилаза в связи с цитохромом Р-450 превращает СЛ в активный метаболит. Последний, разрушая ген цитохрома, по биохимическому принципу субстратного ингибирования снижает 17 α -гидроксилазную активность. Видно, поэтому СЛ не влияет на количество Р-450 в тканях, лишенных 17 α -гидроксилазной активности, т. е. печень, почки, легкие.

Морфологическим доказательством влияния СЛ на стероидогенез является обнаружение его включений, «спиронолактоновых телец», в надпочечниках пациентов, длительно принимавших препарат [37].

5. Повышение метаболического клиренса Т [52], возможно, связано со снижением его связывания с ТЭСГ и периферическими рецепторами под действием СЛ, а также может быть обусловлено индукцией печеночных ферментов, которую вызывает СЛ [19, 30].

Этим, видимо, объясняется повышение конверсии Т в Е₂, так как прием препарата сопровождается одновременным повышением уровня эстрогенов и снижением уровня андрогенов [2, 36].

Таким образом, концепцию об антиандрогенном действии СЛ, а следовательно, и обоснование применения СЛ при СГА можно свести к следующим положениям:

1) снижение синтеза Т путем ингибирования ферментов 17 α -гидроксилазы, 17, 20-лиазы;

2) увеличение метаболического клиренса Т за счет индукции печеночных ферментов, утилизирующих андроген, освобожденный из специфического связывания с ТЭСГ;

3) повышение периферической конверсии Т в эстрогены;

4) эстрогеноподобное действие, обусловленное непосредственным связыванием СЛ с рецепторами эстрогенов;

5) периферическое действие осуществляется на двух уровнях: во-первых, СЛ ингибирует активность 5 α -редуктазы в тканях-мишенях; во-вторых, препарат непосредственно связывается с рецепторами андрогенов, препятствуя их действию, т. е. проявляет собственно антиандрогенное действие.

Периферический компонент, видимо, является основным, так как стойкий положительный клинический эффект развивается и при отсутствии достоверных лабораторных изменений в концентрации суммарных стероидов.

Использование СЛ, как и других собственно АА (периферических блокаторов), позволяет устранять патологическое влияние мужских половых гормонов независимо от причины андрогенизации (избыточная выработка, нарушение транспорта, метаболизма или повышенная чувствительность тканей-мишеней). Универсальность действия — выключение рецепторов андрогенов из внутриклеточного цикла — открывает широкий спектр показаний к применению СЛ при СГА и ИГ.

Гормональные изменения

При анализе работ о влиянии СЛ на метаболизм С₁₉-стероидов сложно провести обобщение в силу их отчетливой противоречивости. Не наблюдается достоверных изменений уровня экскреции суммарных 17-КС с мочой [9, 11, 27, 52]. Для выяснения раздельного влияния СЛ на надпочечниковый и яичниковый стероидогенез проводили исследование в двух группах больных. В 1-ю группу входило 8 кастрированных женщин, получавших заместительную терапию эстрогенами и СЛ ежедневно в течение 4 нед. Во 2-й группе было 18 пациенток с ИГ, получавших дексаметазон (0,5 мг на ночь) и СЛ (200 мг/сут) 1-ю неделю и затем только СЛ еще 4 нед. После ожидаемого на фоне применения дексаметазона снижения уровня дегидроэпандростеронсульфата (ДЭАС), Т и андростендиона последующее назначение СЛ привело лишь к незначительному снижению содержания ДЭАС, но заметному снижению уровня Т даже у тех пациенток, у которых на фоне комбинации с дексаметазоном уровень Т не изменялся. После отмены СЛ наблюдалось возвращение уровня Т к исходным величинам.

Если предположить, что за время приема дексаметазона выработка Т подавляется в надпочечниках, то последующее

снижение его уровня, по-видимому, объясняется уменьшением синтеза андрогенов в яичниках под влиянием СЛ.

У кастрированных женщин отмечено достоверное снижение уровня ДЭАС во время приема СЛ. Эти данные согласуются с результатами применения СЛ у кастрированных мужчин и подтверждают влияние СЛ и на надпочечниковый стероидогенез [52].

Несмотря на разноречивость данных литературы о направленности гормональных изменений, при гирсутизме наблюдается довольно стойкий эффект [27, 36, 52].

Терапия СЛ довольно часто сопровождается повышением общего уровня эстрогенов в сыворотке. Как указано выше, это скорее всего связано с повышением конверсии Т в эстрогены. Предполагают также, что СЛ может обладать потенциальной возможностью вытеснять Е₂ из связи с ТЭСГ, таким образом увеличивая содержание свободного — биологически активного — эстрогена [11].

Отмеченное некоторыми исследователями увеличение уровня ПГ [36] и 17-окси-ПГ, вероятно, обусловлено блокадой некоторых этапов стероидогенеза. Влияние на содержание в крови гонадотропинов четко не выявляется. По некоторым данным, ФСГ достоверно снижается [36, 46, 52] или, что чаще, существенно не изменяется. Окончательно об этом можно судить только при учете пульсативного ритма выбросов гормона.

Достоверных изменений уровня ЛГ и ПРЛ крови не определяется. Иными словами, СЛ не обладает антигонадотропной активностью и не влияет на лактоτροφную функцию гипофиза.

Показания к применению

АА, учитывая широкий спектр их действия, с успехом применяются в клинике: в гинекологии и дерматологии: выраженные проявления андрогенизации у женщин (гирсутизм, андрогенная алопеция, акне, себорея); в андрологии и психиатрии: подавление гиперсексуальности у мужчин с сексуальными отклонениями; химическая кастрация лиц, совершающих сексуальные преступления; при тяжелых формах акне; в онкологии: лечение рака предстательной железы (при непереносимости эстрогенов), аденома предстательной железы; в педиатрии: лечение идиопатического преждевременного полового созревания [7].

СЛ на сегодняшний день с антиандрогенной целью эффективно используется только в гинекологической эндокринологии, хотя описано применение его в комбинации с тестостероном для лечения семейного преждевременного полового развития у мальчиков [38].

В гинекологической эндокринологии успешно применен СЛ при синдроме поликистозных яичников (Штейна — Левенталя) и ИГ [2, 35, 36, 52]. Использование препарата в комбинации с другими средствами возможно и в остальных случаях неопухолевой гиперандрогении: при так называемом гипоталамическом синдроме со вторичным поликистозом яичников, постпубертатной форме врожденной дисфункции коры надпочечников, первичном гиперпролактинемическом гипогонадизме в сочетании с СГА [8].

Клинические результаты

Гирсутизм

Результаты лечения гирсутизма анализировать не просто, ввиду того что оценка его тяжести и выраженности во многом субъективна.

В наиболее современном понимании термин «гирсутизм» применяют в случаях избыточного роста терминальных волос в андрогензависимых областях кожного покрова, не соответствующего полу (гирсутизм у женщин) или возрасту (у мальчиков в препубертате) [8]. Считается, что оволосение на определенных участках тела контролируется различными гормонами, и в соответствии с этим различают три типа оволосения: 1) неполовое (контролируемое СТГ, инсулином и другими гормонами) — брови, голени, предплечья, затылок; 2) андрогензависимое, половое (полностью регулируемое тестостероном) — лицо, грудь, бедра, верхняя часть живота; 3) характерное для обоих полов (зависящее от слабых андрогенов или слабых эстрогенов преимущественно надпочечникового происхождения — ДЭАС, андростендиол) — аксиллярное, нижняя часть живота [23].

Впечатляющие результаты получены в исследовании, когда пациентки получали СЛ в дозе 200 мг/сут в течение 6 мес [36]. В среднем гирсутное число (ГЧ) снижалось на 5 баллов (на 27 % по сравнению с исходными показателями) через

3 мес лечения и на 9 баллов (на 47 %) — через 6 мес. Менее всего лечению поддавалось избыточное оволосение на животе и спине.

В аналогичном исследовании [9] оценивалось изменение ГЧ у пациентов, принимавших СЛ в той же дозе в течение 12 мес. Однако результаты были менее эффективными: ГЧ снизилось на 2,6 балла (9 %) через 3 мес лечения, на 5 баллов (18 %) через 6 мес и на 6 баллов (23 %) через 12 мес. Другие авторы сообщают, что пациентки, получавшие СЛ в дозе 200 мг/сут в течение 12 мес, отмечают уменьшение оволосения лица и тела примерно на 30–40 %, что выражалось в снижении частоты бритья и выщипывания [27]. Подобные наблюдения касаются пациентов, получавших СЛ в дозе 100–200 мг/сут [12, 13, 35, 41, 43]. Максимальное улучшение отмечается на лице [43].

Более детально влияние АА на рост волос оценивается по длине и диаметру волосяного стержня с последующим вычислением объема [9]. Во избежание ошибок в оценке результатов рост волос измеряется в строго определенных участках стандартным способом в 4 областях: 3 из них в андрогенчувствительных зонах (периаурикулярная область лица, брюшная стенка вокруг пупка, передняя поверхность бедер); 4-й участок (на предплечьях) считается андрогеннечувствительным и служит контролем.

В течение 12 мес лечения СЛ в дозе 200 мг/сут линейный рост волос снизился на лице на 44 %, на животе на 25 %, на бедрах на 28 % по сравнению с долей уровнем, а снижение диаметра волосяного стержня составило на лице 17 %, на животе 26 %, на бедрах 20 %, на предплечьях 12 %.

Для сравнения [22], уменьшение диаметра волос произошло на 25 % через 2 мес и на 40 % через 6 мес приема СЛ в дозе 200 мг/сут.

В целом подсчитанный объем волос снизился на лице на 40 %, на животе на 66 %, на бедрах на 52 %, на предплечьях на 48 %.

Таким образом, антиандрогенная терапия приводит к снижению диаметра и длины волос не только на животе, лице и бедрах, но также на голених и предплечьях. Предполагают, что рост волос на предплечьях частично андрогензависим.

При определении массы сбритых волос по специальной методике на бедрах до и после 12 мес лечения (100 мг/сут) получено снижение ее на 22 % по сравнению с исходным значением [49].

Не все авторы отмечают положительное действие терапии на диаметр и длину волос. Так, обнаружены колебания диаметра волос с тенденцией к повышению за 9 мес лечения СЛ (50–200 мг/сут) [42], а в другом случае не отмечено снижения диаметра и длины за 12 мес терапии (150 мг/сут), но выделена подгруппа женщин, «чувствительных» к СЛ, у которых снижение объема волос на бедрах составило более 20 % [24]. В аналогичном исследовании [9] — после 12 мес терапии — уменьшение диаметра волос более чем на 20 % отмечено у части женщин на лице, предплечьях и бедрах, и у части — на животе.

Acne vulgaris

Дисбаланс андрогенов и эстрогенов способствует нарушению секреции кожного сала с развитием жирной себореи и себорейного дерматита. Как осложнение данного состояния при присоединении специфического микробного возбудителя развивается угревая сыпь (*acne vulgaris*). Устраняя андрогенное влияние, СЛ позволяет значительно снизить выраженность акне уже через 3 мес приема 100–200 мг препарата [50, 52] или добиться полного излечения [36].

При выраженном клиническом улучшении на фоне приема СЛ отмечается снижение секреции кожного сала на 80 % [52]. По влиянию на секрецию кожного сала СЛ превосходит циметидин [33].

Предлагают прием СЛ для лечения *acne vulgaris* и для мужчин, но короткими курсами, во избежание побочного действия на фертильность и вторичные половые признаки [33]. Данная рекомендация, на наш взгляд, небесспорна и требует очень осторожного отношения.

Андрогенная алопеция

Отмечены положительные результаты применения СЛ при андрогенной алопеции [15, 43] у женщин. Полагают, что необходим прием препарата в дозе 200 мг/сут [9].

Влияние СЛ на овуляцию

Само по себе назначение СЛ не преследует цели индукции

овуляции. Вместе с тем у ряда больных прослежено спонтанное восстановление овуляторного цикла на фоне приема СЛ [12, 43, 52].

* Овуляция наступает у 30 % пациенток и у 40 % появляются регулярные менструальные циклы через 6 мес лечения СЛ (200 мг/сут) [36]. По другим данным, на фоне приема препарата овуляция наступает у 85 % больных [28], а в 1 случае наблюдалось наступление беременности [19].

Вероятно, такое действие СЛ обусловлено благоприятным влиянием восстановления баланса в содержании мужских и женских половых стероидов на механизм обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой. Вместе с тем прямого влияния на центральный звено регуляции репродуктивной системы СЛ практически лишен.

Влияние на массу тела

В некоторых работах сообщается о сопутствующем снижении массы тела пациенток на 2–3 кг [9, 27]. Предполагают, что оно вызвано диуретическим действием СЛ, наблюдается преимущественно у тучных женщин и не прогрессирует после 3 мес [27]. Применение СЛ в комбинации с традиционными рекомендациями по диете позволяет добиться более выраженного похудения.

Схемы терапии

Применяется СЛ с антиандрогенной целью около 12 лет. За это время не удалось выработать единой общепринятой концепции относительно дозы лекарства, продолжительности курса его приема и синхронизации его с определенными фазами менструального цикла. Многие используют разнообразные дозировки при недлительном назначении, что приводит к достаточно противоречивым оценкам лечебных свойств препарата и необоснованному разочарованию в его эффективности со стороны как больных, так и врачей. В основном лечение проводится в двух режимах — высокими или низкими дозами: 1) по 50 мг (2 таблетки) $\times$ 2 раза в сутки = 100 мг/сут (4 таблетки) с 4-го по 21-й день менструального цикла [13, 33, 43]; 2) по 100 мг (4 таблетки) $\times$ 2 раза в сутки = 200 мг/сут (8 таблеток) с 4-й по 21-й день менструального цикла [9, 12, 27, 35].

Иногда рекомендуется дополнительная контрацепция. Длительность терапии колеблется от 3 мес [2] до 1 года циклического приема препарата [48]. При положительном клиническом эффекте и хорошей переносимости препарата курс лечения можно повторить через 2–3 мес и продлить на 1,5 года и более.

Не вызывает сомнений, что назначение высоких доз длительным курсом дает несомненно более выраженный эффект. Ограничения могут быть связаны лишь с осложнениями терапии. Оптимальным, видимо, является лечение по нарастающей схеме, начиная с 50 мг $\times$ 2 раза в сутки (100 мг/сут), подбирая индивидуальную дозу, не вызывающую выраженного побочного эффекта (до 250–300 мг/сут).

Длительность лечения СЛ обусловлена механизмом его действия и физиологическим циклом развития волосяного фолликула и роста волос [5, 6, 10].

Рост волос как на теле, так и на голове происходит циклически. Цикл волосяного фолликула включает в себя фазу роста (анаген), фазу покоя (телоген). В период анагена клетки волосяной матрицы пролиферируют и последовательно превращаются в кератин. По мере их движения вверх по фолликулу волос удлиняется. Постепенно активность волосяной матрицы снижается и она атрофируется (этот период, несколько дней, выделяют как фазу катагена). Затем волосяной фолликул вступает в фазу телогена, во время которого колба сформированного волоса удерживается в волосяном мешочке благодаря межклеточным соединениям до конца телогена или при удалении волоса сразу вступает в фазу роста (анаген). Длительность фаз волосяного цикла на различных участках одинакова. Так, на голове период роста волос составляет 2–3 года с периодом покоя 2–3 мес. Соотношение анаген/телоген на коже голени и предплечий обратное — $\frac{1}{2}$, а полный цикл составляет несколько месяцев. Каждый волосяной фолликул проходит свой цикл независимо от других, и смена волос осуществляется поочередно и довольно постепенно [5, 6, 10].

Мужские половые гормоны влияют на фазу роста волосяного фолликула. Следовательно, СЛ, блокируя андрогенное действие, будет также влиять лишь на фолликулы, находящиеся в фазе анагена. Таким образом, учитывая, что их количество в коже ноги составляет лишь 45 % [6], а длительность цикла развития волос несколько месяцев, то первых ощутимых результатов от лечения можно ожидать по меньшей мере лишь через 10–12 мес, что и подтверждается клини-

ческими данными [4, 9]. Действительно, эффект лечения в виде облысения гирсутных зон можно наблюдать лишь тогда, когда под действием АА перестали расти волосы на фазе их закладки и выпадают те, на которые препарат уже не действует, но завершение их жизненного цикла приводит к естественному выпадению (процесс, напоминающий линьку у животных). Поэтому сообщения об отсутствии терапевтического эффекта СЛ при его использовании в непозволительно короткие сроки, например 3—6 мес, следует рассматривать критически и рекомендовать непрерывное курсовое лечение длительностью не менее года.

Применение любых АА, включен и СЛ, при СГА дает временный, обратимый эффект. На фоне отмены препарата через 2—3 мес рост волос возобновляется. Причем, чем длительнее был курс проведенной терапии, тем дольше сохраняется эффект лечения. Поэтому для развития длительного положительного эффекта оптимальным является максимально длительное лечение возможно большими дозами препарата. В любом случае лечение имеет паллиативный характер.

Что касается величины дозы 200 мг/сут, то она является скорее лишь относительно «высокой». И при хорошей переносимости возможен прием до 400 мг (16 таблеток) в сутки. Тем более что данную дозировку иногда используют при лечении некоторых форм первичного альдостеронизма без особых осложнений [51]. Развитие гиперкалиемии и на этом фоне аритмии у некоторых больных отмечают лишь при дозе 800 мг (32 таблетки) в сутки [1].

Побочное действие

Основным нежелательным эффектом терапии СЛ является уменьшение нормального менструального цикла и развитие дисфункциональных маточных кровотечений [1, 9, 35, 43, 52], что, видимо, обусловлено эстрогеноподобным действием СЛ. Наиболее часто побочными реакциями являются метроррагии [2, 9, 35, 52]. Отмечено, что обычно они появляются у пациенток с длительностью менструального цикла менее 35 дней и практически не возникают у женщин с предшествующей лечению опсо- или аменореей. На основании этого представляется возможным заранее прогнозировать развитие метроррагии по длительности менструального цикла и предпринять меры ее профилактики.

Врачебная тактика при развитии метроррагии на фоне приема СЛ: 1) продолжать лечение, несмотря на кровотечение; 2) учитывая эстрогеноподобный характер действия СЛ, назначить комбинацию с гестагенами во 2-ю фазу менструального цикла; 3) прервать лечение с последующим возобновлением на той же дозе; 4) отменить лечение [9, 35].

На наш взгляд, наиболее приемлема вторая рекомендация.

Кроме того, иногда отмечают развитие диспепсических нарушений (тошнота, рвота, боли в животе) [1, 52], а также нарушений со стороны ЦНС (слабость, сонливость, заторможенность, головная боль) [1, 2, 52], очень редко — развитие крапивницы [2]. В одном случае во время приема СЛ развилось тотальное облысение [9]. Полиурия и жажда изредка отмечаются в начале приема препарата, но довольно быстро проходят [12]. Данный эффект объясняется зависимостью действия СЛ от содержания альдостерона или других минералокортикоидов в циркуляции, а также количеством натрия в нефронах почки [20].

Нарушений электролитного баланса не отмечают [33, 43], хотя у больных с хронической сердечной недостаточностью, получающих СЛ, нередко наблюдается умеренная гиперкалиемия (до 6 ммоль/л при норме 3,5—5 ммоль/л) без нарушений сердечного ритма [1].

СЛ может вызывать нарастание гиперурикемии, преимущественно у больных с исходно повышенным содержанием мочевой кислоты в крови, а также при нарушении функции печени и почек [1].

ЛИТЕРАТУРА

- Бокарев И. Н., Баранова Н. В. // Клин. мед. — 1987. — № 9. — С. 104—108.
- Комаров Е. К., Свечникова Ф. А., Хрусталева Р. Ф. // Акуш. и гин. — 1985. — № 9. — С. 60—61.
- Машиковский М. Д. Лекарственные средства. — М., 1988. — Т. 1. — С. 149.
- Резников А. Г., Варга С. В. Антиандрогены. — М., 1988. — С. 33—34; 184—188; 191.
- Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы: Пер. с англ. — М., 1985. — С. 116—127.
- Хэм А., Кормак Д. Гистология: Пер. с англ. — М., 1983. — Т. 4. — С. 68—74.
- Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. // Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбаха и др.: Пер. с нем. — М., 1988. — С. 116—127.
- Шилин Д. Е. Синдром гиперандрогении у женщин с различными формами нарушений репродуктивной системы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
- Barth J., Cherry C., Wojnarowska F., Dawber R. // J. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 8, N 5. — P. 966—970.
- Barth J. // Drugs. — 1988. — Vol. 35. — P. 83—91.
- Biffignandi P., Massuccheletti C., Molinatti G. // Horm. Metab. Res. — 1983. — Vol. 15, N 1. — P. 55—56.
- Blum J., Kaufman H., Marilus R. et al. // Obstet. and Gynec. — 1981. — Vol. 57, N 5. — P. 661—665.
- Blum J., Bruhis S., Kaufman H. // Fertil. and Steril. — 1981. — Vol. 35, N 6. — P. 629—633.
- Bonne C., Raynaud J. // Molec. cell. Endocr. — 1974. — Vol. 2. — P. 59—67.
- Burke B. M., Cunliffe W. J. // Brit. J. Derm. — 1982. — Vol. 96. — P. 143—148.
- Caminos-Torres R., Ma L., Snyder P. J. // J. clin. Endocr. — 1977. — Vol. 45, N 2. — P. 255—260.
- Cheng S., Suzuki K., Sodee W., Harding B. W. // Endocrinology. — 1976. — Vol. 99, N 4. — P. 1097—1106.
- Clark E. // J. A. M. A. — 1965. — Vol. 193. — P. 163—164.
- Cniberti E. et al. // Arch. int. Pharmacodyn. — 1987. — Vol. 290, N 2. — P. 302—309.
- Coevoet B., Andrejak M., Lambrey G. et al. // Rev. Med. — 1978. — Vol. 19, N 1—2. — P. 35—42.
- Corvol P., Michaud A., Menard J. et al. // Endocrinology. — 1975. — Vol. 97. — P. 52—58.
- Cumming D., Young J., Rebar R., Yen S. // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 247. — P. 1295—1298.
- Daubress J. C., Lenny C., Bailly A., Duchateau A. // Rev. med. Liege. — 1985. — Vol. 40, N 2. — P. 52—60.
- Dorrington-Ward P., McCartney A. C. E., Holland S. et al. // Clin. Endocr. — 1985. — Vol. 23. — P. 161—167.
- Dorfman R. J. // Brit. J. Derm. — 1970. — Vol. 82, Suppl. 6. — P. 3—8.
- Eil Ch., Edelson E. // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 59, N 1. — P. 51—53.
- Evans D. J., Burbic C. // J. roy. Soc. Med. — 1986. — Vol. 79, N 8. — P. 451—453.
- Euron S., Shapiro G., Diamont G. // Ibid. — 1981. — Vol. 36. — P. 468—471.
- Ferriman D., Gallwey J. D. // J. clin. Endocr. — 1961. — Vol. 21. — P. 1440—1447.
- Fujita S., Uesugi T., Ohta M., Kitani U. // Res. Commun. chem. Path. Pharmacol. — 1982. — Vol. 36. — P. 87—103.
- Funder J., Duval D. // Rev. Med. — 1978. — Vol. 19, N 1—2. — P. 21—25.
- Greenblatt D. J., Koch-Weser J. // J. A. M. A. — 1973. — Vol. 225. — P. 40—43.
- Hatwal A. et al. // Acta dermat.-venereol. (Stockh.). — 1988. — Vol. 68, N 1. — P. 84—87.
- Hecker A., Hasan S. H., Neumann F. // Acta endocr. (Kbh.). — 1980. — Vol. 95, N 4. — P. 540—545.
- Helper L., Miller L., Rose J. // J. clin. Endocr. — 1988. — Vol. 66, N 1. — P. 208—211.
- Köksal A. // Arch. Gynec. — 1987. — Vol. 240, N 2. — P. 95—100.
- Kuramoto H., Kumazawa J. // Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. — 1985. — Vol. 407, N 3. — P. 271—278.
- Laue L., Kenigsberg D., Pescovitz O. H. et al. // New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320, N 8. — P. 496—502.
- Levitt J. J. // J. A. M. A. — 1970. — Vol. 211. — P. 2014—2015.
- Levy J., Burshell A., Marbach M. et al. // J. Endocr. — 1980. — Vol. 84, N 3. — P. 371—379.
- Lobo R. A., Young J. C., Rebar R. W., Yen S. S. C. // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 247. — P. 1295—1298.
- McLellan A. R. et al. // Postgrad. med. J. — 1989. — Vol. 65, N 765. — P. 459—462.
- Milewicz A., Siloer D., Kirschner M. // Obstet. and Gynec. — 1983. — Vol. 61, N 4. — P. 429—432.
- Ober K. P. et al. // Ann. intern. Med. — 1978. — Vol. 89, N 5. — Pt 1. — P. 643—644.
- Pila J. C., Lippman M. S., Thompson E. B. et al. // Endocrinology. — 1975. — Vol. 97. — P. 1521—1527.
- Schacher A., Neumann F. // Acta endocr. (Kbh.). — 1983. — Vol. 102, Suppl. 253. — P. 35—36.
- Serafini P. C., Catalano I. J., Lobo R. A. // J. Steroid Biochem. — 1985. — Vol. 23, N 2. — P. 191—194.
- Shapiro G. et al. // J. clin. Endocr. — 1980. — Vol. 51, N 3. — P. 429—432.

49. Spandri P., Gangemi M., Nardelli C. B. et al. // Clin. exp. Obstet. Gynec.— 1984.— Vol. 11.— P. 49—54.
50. Strauss J. S., Pocki P. E. // J. invest. Derm.— 1961.— Vol. 36.— P. 293—298.

51. Vetter H., Appenheimer M., Lucas R. // Horm. Res.— 1977.— Vol. 8, N 1.— P. 23—28.
52. Young R. L. // Fertil. and Steril.— 1987.— Vol. 48, N 2.— P. 223—228.

Поступила 16.08.91

© Э. С. МАХМУДОВ, В. А. ХОДЖИМАТОВ, 1992

УДК 618.2:612.015.32

Э. С. Махмудов, В. А. Ходжиматов

ОБМЕН ГЛЮКОЗЫ И ЗАЧАТИЕ

Институт физиологии АН Узбекистана, Ташкент

Рождение полноценного жизнеспособного потомства находится в прямой зависимости от состояния материнского организма. Начиная с самых ранних периодов беременности многие факторы внешней и внутренней среды оказывают влияние на внутриутробное развитие плода. Успешное завершение беременности и рождение здорового потомства возможны при сбалансированности обмена веществ и удовлетворении всех потребностей материнского организма. В этом процессе большую роль играют углеводы, и в частности глюкоза, которая интенсивно используется внутриутробно развивающимся эмбрионом. Дефицит ее в организме матери может затормозить развитие и даже вызвать раннюю гибель потомства. Поэтому, учитывая важность глюкозы для развивающегося организма, в настоящем обзоре обсуждаются вопросы, связанные с ее обменом и регуляцией в процессе беременности.

Глюкоза является одним из основных энергетических субстратов. В свободном виде она всегда присутствует в крови и тканевых жидкостях организма. Концентрация ее в периферической крови относится к константным показателям, у здорового человека в состоянии относительного покоя ее величина составляет 4,5—5,5 ммоль/л, а общее количество глюкозы в организме составляет приблизительно 20 г [11]. В процессе эволюции сформировалась сложная система регуляции глюкозы в крови [4].

Глюкоза, поступающая в организм с пищей, может резервироваться в виде гликогена или использоваться для быстрого образования энергии, необходимой клеткам и тканям. Окисление глюкозы в тканях высших организмов сопровождается освобождением химической энергии, аккумулированной в форме АТФ. В процессе анаэробного распада глюкозы образуются 2—3 молекулы, а при аэробном, наиболее выгодном пути окисления, 38—39 молекул АТФ [2]. Использование глюкозы в организме зависит от скорости ее накопления в виде гликогена в мышцах и печени [8]. Гликоген печени по мере надобности быстро распадается с высвобождением глюкозы. Обмен углеводов может изменяться не более чем на 30 % при различных функциональных напряжениях организма человека и животных [6, 8]. Это касается и беременности, в процессе которой наступает глубокая перестройка метаболических процессов в организме. Изменения, возникающие в организме матери, начиная с самых ранних сроков беременности, отражаются и на внутриутробно развивающемся потомстве, ибо между ними устанавливается тесная взаимосвязь [12, 13].

С наступлением беременности в крови животных нарастает уровень ряда гормонов (прогестерона, эстрадиола), усиливается кровоснабжение репродуктивных органов и существенно перестраивается обмен веществ в сторону накопления в организме матери жира [40]. Одновременно активируется и обмен углеводов. Внутреннее введение беременным ^{14}C -аланина, ^{14}C -глицина или ^{14}C -пирувата приводит к усиленному образованию ^{14}C -глюкозы в срезах печени [19]. О высокой интенсивности обмена глюкозы свидетельствуют и другие работы. Например, у крыс линии Rattus — Rattus во время беременности содержание гликогена в печени, скелетных мышцах и матке снижается, в то время как концентрация глюкозы в крови возрастает. Последняя используется для покрытия энергетических потребностей развивающихся эмбрионов [49]. Эксперименты, проведенные на беременных овцах, показали, что при нормогликемических состояниях скорость выработки глюкозы в 2 раза выше, чем у овец с гипогликемией. В матке крольчих утилизация глюкозы крови при беременности увеличивается [26].

У человека и животных в период беременности содержание глюкозы в крови и гликогена в печени существенно

снижается [26, 27, 54]. В одном из последних обзоров [41], посвященном метаболизму глюкозы, указывается, что у разных видов животных в поздние сроки беременности происходит снижение уровня глюкозы в крови при одновременном увеличении в ней концентрации инсулина, а в печени гликогена. Предполагается, что в период беременности глюкоза используется в первую очередь для удовлетворения энергетических потребностей плода, что же касается тканей матери, то в них происходит перестройка метаболизма в сторону использования в качестве источника энергии свободных жирных кислот [44].

Нами также проведено определение содержания глюкозы в крови крыс в разные периоды беременности в условиях относительного температурного комфорта и на фоне воздействия высокой окружающей температуры. Эксперименты показали, что, начиная с ранних сроков беременности, уровень глюкозы в крови снижается, но особенно резко после гипертермических воздействий на организм. В этих условиях скормливание глюкозы или ее внутривенное введение беременным животным улучшают углеводный обмен, повышают воспроизводительную функцию и жизнеспособность потомства [1, 9]. Эстрогены, введенные в ранние сроки беременности, стимулируют поступление глюкозы в полость матки и тем самым способствуют имплантации бластоцисты [45]. Вопрос об использовании глюкозы оплодотворенной яйцеклеткой в доимплантационном периоде остается спорным.

Имеются данные, что значительная часть глюкозы у эмбрионов свиной до 8-й клеточной стадии развития обменяется по пентозофосфатному пути, а начиная с 8-й клеточной стадии до бластоцисты по гликолитическому пути [23]. В то же время на мышиных оплодотворенных яйцеклетках установлено, что глюкоза предпочтительно утилизируется в период имплантации и не используется до формирования бластоцисты. Однако на человеческих зародках показано, что до стадии бластоцисты они используют глюкозу, другие эндогенные источники и возможно гликоген. Установлен факт влияния глюкозы на имплантацию у овец и крыс [1, 3].

В наших исследованиях также показано, что скормливание крысам в период имплантации глюкозы из расчета 1 г на 100 г массы сопровождается повышением рождаемости крыс на 20 % по сравнению с контрольными животными [10]. Аналогичную закономерность наблюдали и другие исследователи, вводившие в рацион беременных крыс нарастающие количества углеводов [37]. Положительное влияние избытка углеводов следует объяснить повышением их метаболизма в эндометрии матки, что создает благоприятные условия для имплантации бластоцисты, которая в свою очередь начинает активно утилизировать глюкозу [18].

Интересно отметить, что на адгезивной стадии имплантации обнаруживаются изменения в продукции D-галактозы и N-ацетилгалактозы. Введение в просвет одного рога беременной матки мыши в предимплантационный период X-D-N-ацетилгалактозиламинидазы, β -галактозидазы или α -галактозидазы или лактальбумина предотвращает этот процесс у одних мышей и задерживает эмбриональное развитие у других.

Следовательно, нарушение метаболизма D-галактозы мешает процессу имплантации и тормозит активность децидуальных клеток [21]. Также показано, что нарушение метаболизма углеводов, и в частности глюкозы, приводит к бесплодию. Из этого следует, что глюкоза в материнском организме является важным энергетическим субстратом, не только поддерживающим репродуктивную функцию, но и обеспечивающим метаболические потребности внутриутробно

развивающегося эмбриона [41]. Использованию глюкозы способствует и ее свободное прохождение через плаценту путем облегченной диффузии [16]. Причем по мере внутриутробного развития потребность плода в энергетических субстратах возрастает, поэтому у беременных животных повышаются объем распределения глюкозы, ее ассимиляции и скорость распределения между легко- и труднобениваемой фракциями [17]. О существенном значении глюкозы, содержащейся в крови матери, для роста и развития плода свидетельствуют эксперименты с перевязкой одного рога крысиной матки в период беременности. При этом уровень сахара в крови у матери не изменяется, в то время как у плода он достоверно снижается, а рост и развитие плода в перевязанном роге тормозятся [49]. Кроме глюкозы, зародыш или плод используют лактат, пируват и другие компоненты гликолиза и цикла лимонной кислоты. Кстати, в эмбриональной ткани активность ферментов анаэробного распада углеводов превалирует над активностью ферментов аэробного окисления. Этот путь превращения углеводов остается весьма активным во многих тканях новорожденного и ребенка 1-го месяца жизни [2].

Исследования с меченой глюкозой показали, что значительная ее часть у плода окисляется в пентозофосфатном цикле. Глюкоза действует на специфический рецептор, активирующий аденилатциклазу, ведет к увеличению уровня аденозинмонофосфата, усиливает процессы трансформации энергии, аккумуляированной в макроэргических связях. Образуемая при этом энергия используется для нужд интенсивно растущего организма [15]. Начиная с 16-го дня внутриутробной жизни плод использует глюкозу и для синтеза гликогена [39]. Гепатоциты 18-дневных плодов способны интенсивно синтезировать гликоген, содержание которого при наличии следовых количеств инсулина повышается почти в 3 раза [42]. В этой связи представляется важным обсудить степень участия гормонов, в частности инсулина и глюкагона, в регуляции углеводного обмена в период беременности. Преобладающим числом исследований показано увеличение содержания инсулина в крови здоровых беременных женщин и животных [14, 27], что сопровождается снижением утилизации глюкозы инсулинчувствительными тканями матери, а ее использование развивающимся плодом постепенно увеличивается. Возникающий дисбаланс между утилизацией углеводов и их гормональной регуляцией у беременных животных характеризуется резкими колебаниями концентрации глюкозы в крови.

Уровень глюкозы в крови заметно нарастает сразу после еды и резко снижается у голодных животных. Нестабильность концентрации глюкозы в крови поддерживается плацентарным лактогеном и прогестероном, которые снижают чувствительность периферических тканей к инсулину и соответственно утилизацию в них углеводов [47, 51]. В адипоцитах беременных крыс снижаются поступление, превращение и окисление стимулируемой инсулином глюкозы [52]. В то же время инсулин и инсулиноподобные факторы роста повышают утилизацию глюкозы, образование лактата, CO_2 и накопление гликогена в тканях изолированной плаценты человека [49]. Считается, что гликоген-содержащие клетки выполняют защитную роль и дают возможность совместного существования клеток материнского и зародышевого происхождения внутри плаценты в течение беременности [5].

Помимо влияния на углеводный обмен, инсулин стимулирует образование инсулиноподобного ростового фактора I и оба гормона оказывают анаболическое действие на плод [30]. При этом циркулирующий в крови матери инсулин не проникает через плаценту, но от его секреции зависит содержание глюкозы в крови матери и поступление к плоду и, следовательно, состояние углеводного питания последнего, определяющего внутриутробное развитие [4, 16, 31, 48, 51]. В этом процессе ведущую роль также играют плацентарные гормоны — плацентарный лактоген и хорионический гонадотропин [2]. Плацентарный лактоген обладает широким спектром действия: соматотропным, лактогенным, лютеотропным, а также потенцирует хорионический гонадотропин [35]. В то же время избыток инсулина может отрицательно влиять на развитие плода. Так, при введении инсулина крысам на 5—7-й день беременности двукратно в течение дня у 12-дневных эмбрионов, извлеченных методом кесарева сечения, обнаруживались пороки развития [20]. Повышение уровня инсулина в амниотической жидкости на ранних стадиях беременности может свидетельствовать о высокой степени риска аномалий развития плода [14].

В наших экспериментах введение крысам на 5—7-й день беременности возрастающих доз инсулина сопровождалось дозозависимым снижением числа родивших животных и ко-

личества особей в помете. Вскрытие 10 крыс с 10-дневной беременностью, которым на 5—7-й день после спаривания вводили инсулин из расчета 0,25 ЕД на 100 г массы, показало, что у 2 самок в матке развивалось по 4 эмбриона, а у всех остальных животных этот орган был увеличен и диффузно гиперемирован. В нем отсутствовали признаки имплантации. У 6 из 10 забытых контрольных беременных крыс в обоих рогах матки было обнаружено от 8 до 13 развивающихся эмбрионов, у 4 особей этот орган остался таким же, как у вергинных самок [10].

Следовательно, инсулин, введенный животным в ранние сроки беременности, вызывая гипогликемию, тормозит метаболические процессы в эндометрии матки, играет роль антагониста эстрадиола и прогестерона, которые в ранний внутриутробный период оказывают трофическое влияние на зародыш [4].

Позднее, после образования плаценты, инсулин свое влияние на плод, как отмечалось выше, опосредует через изменения содержания питательных веществ, главным образом глюкозы, в крови матери [33, 43]. Глюкагон, так же как инсулин, включается в регуляцию углеводного обмена. Его секреция активируется при понижении уровня глюкозы в крови. Этот гормон стимулирует фосфоорилазу печени, способствует распаду гликогена в ней и выходу глюкозы в кровь. Сведения о его регулирующем влиянии в периоды беременности и внутриутробного развития плода немногочисленны. Установлено, что в развивающейся поджелудочной железе плода глюкагон появляется на 12,5-й день внутриутробного развития [40] и, видимо, играет определенную регуляторную роль уже пренатально. В то же время глюкагон матери не проникает в плод, о чем свидетельствуют опыты на беременных овцах [46]. К концу беременности в крови женщин повышается уровень глюкагона на фоне низких концентраций инсулина и гормона роста [29]. При длительном введении глюкозы самкам крыс в последние дни беременности содержание глюкагона в крови у них снижается при некотором нарастании уровня инсулина [38]. Введение глюкагона извне поздним зародышам вызывает увеличение глюкозо-6-фосфатазной активности и снижение гликогена в печени [25]. Кроме того, показано, что глюкагон, вводимый зародышам крысы, активирует у них ключевой фермент глюконеогенеза — фосфоенолпируваткарбоксикиназу, а также превращение в глюкозу лактата и некоторых аминокислот [28, 34]. В поздний зародышевый период повышается отношение инсулин/глюкагон, которое находится в соответствии с гликемическим гомеостазом плода, поддерживаемым за счет поступления глюкозы из материнского организма [54].

Исследования на млекопитающих животных показали, что одной из функций глюкагона в пренатальном периоде развития является индукция синтеза ферментов печени, в том числе глюкозо-6-фосфатазы, которые участвуют в регуляции обмена глюкозы в период беременности [4].

Таким образом, изложенные выше факты свидетельствуют о серьезных изменениях углеводного обмена, возникающих у животных в период беременности. В самом начале этого периода глюкоза стимулирует процесс имплантации. По мере увеличения сроков беременности в материнском организме усиливается синтез углеводов, но их окисление тканями снижается. Уровень глюкозы в крови беременных животных становится нестабильным и колеблется в широком диапазоне в ответ на различные воздействия. Введенные в полость беременной матки препараты, блокирующие обмен углеводов, а также нарушение кровоснабжения одного из рогов этого органа предотвращают процесс имплантации или развитие эмбрионов. Повышение концентрации глюкозы в крови беременных самок способствует увеличению числа особей в помете и улучшению их жизнеспособности.

Согласно данным литературы, после оплодотворения в местах предполагаемой имплантации зародыша повышается потребление кислорода, поэтому вероятней всего глюкоза, сукцинат, пируват, лактат, ацетат повышают в эндометрии матки энергетические проценты и тем самым увеличивают число мест имплантаций и последующее развитие эмбриона [32, 36, 40, 53].

Этот процесс является довольно сложным и до конца не исследованным. Регуляция обмена глюкозы в материнском организме и стимуляция ростовых процессов плода осуществляются инсулином, инсулиноподобным ростовым фактором I и другими ростовыми факторами. Инсулиноподобный ростовый фактор I стимулирует утилизацию глюкозы, образование лактата, CO_2 и накопление гликогена в ткани изолированной плаценты человека [22, 54]. В то же время большие дозы инсулина, введенные в ранние сроки беременности, блокируют имплантацию, а позже нарушают

процесс внутриутробного развития. Глюкагон также участвует в обмене углеводов у беременной матери и плода. В плане дальнейшего изучения физиологических механизмов обмена углеводов перспективными могут быть исследования, направленные на изучение следующих вопросов:

а) молекулярные механизмы действия глюкозы на плод и децидуальную оболочку матки в ранние сроки беременности;

б) механизмы отрицательного действия инсулина в период эмбриогенеза на развивающийся эмбрион;

в) участие глюкагона в регуляции обмена глюкозы в процессе беременности;

г) механизмы взаимоотношения инсулина с основными гормонами беременности (прогестероном и эстрогенами).

ЛИТЕРАТУРА

- Алимухамедов А. А. // Съезд физиологов Узбекистана, 4-й: Тезисы науч. сообщений.— Ташкент, 1988.— С. 39.
- Вельтищев Ю. Е., Ермолаев М. В., Аноненко В. А., Князев Ю. А. Обмен веществ у детей.— М., 1983.
- Воробьев Н. Н. // Изв. АН СССР. Сер. биол.— 1985.— № 1.— С. 61—70.
- Држевецкая И. А. Эндокринная система растущего организма.— М., 1987.
- Зыбина Т. Г. // Цитология.— 1983.— Т. 30, № 10.— С. 1180.
- Каминский Ю. Г., Косенко Е. А. Парадоксы углеводного обмена.— Пушкино, 1988.
- Колесников С. И., Морозова Л. М. Генетико-физиологические взаимоотношения матери и плода.— Новосибирск, 1985.
- Косенко Е. А., Каминский Ю. Г. Углеводный обмен, печень и алкоголь.— Пушкино, 1988.
- Махмудов Э. С., Алимухамедов А. А., Рахимов К. Р., Садыков Б. А. Рекомендации по снижению яловости коров и сохранению молодняка крупного рогатого скота в условиях Узбекистана. Информ. сообщение № 442.— Ташкент, 1988.
- Махмудов Э. С., Ахмеров Р. Н., Алимухамедов А. А., Бабаева Р. Н. Реакция беременной самки и ее потомства на введение глюкозы и инсулина. Депонир. в ВИНТИ 29.03.91 № В 82 — В 71.
- Рахимов К. Р., Демидова А. И. Углеводы и механизмы их усвоения.— Ташкент, 1986.
- Репин В. С. // Успехи соврем. биол.— 1976.— Т. 81.— С. 106—125.
- Репин В. С. Критические факторы химической регуляции развития.— М., 1980.
- Шевченко Т. К., Абдуллаев Н. Х., Шамирзаев Н. Х. Беременность и сахарный диабет.— Ташкент, 1988.
- Юдаев М. А., Афиногенова С. А., Булатов А. А. и др. Цит. по Воробьеву Н. Н. // Изв. АН СССР. Сер. биол.— 1985.— № 1.— С. 61—70.
- Anand R. S., Languli S., Sperling M. A. // Amer. J. Physiol.— 1980.— Vol. 238, N 6.— P. 524—532.
- Barz S., Jeige A., Mitzkat H. J. // Med. Klin.— 1985.— Bd 80, N 18.— S. 483—487.
- Britta A., Mattson J. V., Rosenblum R. M. et al. // Diabetes.— 1988.— Vol. 37, N 5.— P. 585—589.
- Buch L., Hornes P. J., Kuhl C. // Acta endocr. (Kbh.).— 1986.— Vol. 112, N 2.— P. 263—266.
- Buchanan T. A., Schemmer J. K., Frenker N. // J. clin. Invest.— 1986.— Vol. 78, N 3.— P. 643—649.
- Chovez D. J. // Europ. J. Cell Biol.— 1986.— Vol. 42, Suppl. 15.— P. 69.
- Dieguez C., Page M. D., Peters T. R., Seaulon M. F. // J. roy. Coll. Phycns Lond.— 1988.— Vol. 22, N 2.— P. 84—91.
- Flood M. R., Wiebold J. L. // J. Reprod. Fertil.— 1988.— Vol. 84, N 1.— P. 7—12.
- Galt A. L., Hardy K., Winston R. M. Z., Leess H. I. // Hum. Reprod.— 1990.— Vol. 5, N 1.— P. 104—108.
- Greengard O., Dowey H. K. // J. biol. Chem.— 1967.— Vol. 242.— P. 2968—2991.
- Gilbert M., Hauguel S., Bouisset M. // Amer. J. Physiol.— 1984.— Vol. 247, N 5.— P. 574—580.
- Gilbert M., Sparks J. W., Girard J., Battaglia J. C. // Biol. Neonat.— 1985.— Vol. 48, N 2.— P. 90—99.
- Girard J. R., Guillet J., Marty J. et al. // Diabetologia.— 1976.— Vol. 12, N 4.— P. 327—337.
- Gonzalez-Willamer G., Argota-Espinosa R., Niz-Rames J. // Arch. invest. Med.— 1982.— Vol. 13, N 4.— P. 239—244.
- Hainz E. T., Nguyen V. V., Fussgahet R. D. // Biol. Neonat.— 1982.— Vol. 41, N 5—6.— P. 240—245.
- Hay W. W., Sparks J. W., Wilkening R. B. et al. // Amer. J. Physiol.— 1983.— Vol. 245, N 4.— P. E347—E350.
- Horst C. J. G. // Cytobios.— 1986.— Vol. 45, N 181.— P. 85—95.
- Itskovitz J., Hodgen G. D. // Psychoneuroendocrinology.— 1988.— N 1—2.— P. 155—170.
- Jeung D., Oliver J. T. // Biochem. J.— 1968.— Vol. 108, N 2.— P. 325—327.
- Josimovich J. B. // Comparative Aspects of Reproductive Failure.— Berlin, 1967.— P. 176—185.
- Khurana N. K., Wales R. G. // Aust. J. biol. Sci.— 1987.— Vol. 40, N 4.— P. 389—395.
- Koski K. G., Hill F. W., Harley L. S. // J. Nutr.— 1986.— Vol. 116, N 10.— P. 1922—1937.
- Ktorra A., Nurjhan N., Girard J. R., Picon L. // Reprod. Nutr. Develop.— 1983.— Vol. 32, N 2.— P. 332—339.
- Kozaric Z., Peternal P., Labunzija M. // Vet. Arch.— 1988.— Vol. 58, N 1.— P. 33—39.
- Leturgue A., Hauguel S., Ferra P., Girard J. // Biol. Neonat.— 1987.— Vol. 51, N 2.— P. 64—69.
- Leturgue A., Revelli J. P., Hauguel S. et al. // Amer. J. Physiol.— 1987.— Vol. 253, N 6.— Pt 1.— P. 616—620.
- Manuelle P., Buc H. A., Plas Ch. // Biochim. biophys. Acta. Molec. Cell Res.— 1987.— Vol. 298, N 3.— P. 332—340.
- Milner R. D., Hill D. J. // Clin. Endocr.— 1984.— Vol. 21, N 4.— P. 415—433.
- Naismith D. J., Richardson D. P., Pritchard A. E. // Brit. J. Nutr.— 1982.— Vol. 48.— P. 433—441.
- Nilsson B. O., Ostensson C. G., Eide S., Hellestrom C. // Endocrinology.— 1980.— Vol. 76, N 1.— P. 82—93.
- Niltzan M. // Isr. J. med. Sci.— 1981.— Vol. 17, N 5.— P. 378—380.
- Pinget M., Gander R., Jacques C. et al. // Path Biol.— 1982.— Vol. 30, N 1.— P. 43—48.
- Rancin J. H. G., Sadarski G., Shanchan M. R. // J. Develop. Physiol.— 1986.— Vol. 8, N 4.— P. 247—253.
- Singh V. H., Sabnis J. H. // Physiol. and Ecol.— 1986.— Vol. 11, N 2.— P. 95—97.
- Sitianou K., Henrichs J., Teller W. A. // Acta endocr. (Kbh.).— 1988.— Vol. 117, Suppl. 287.— P. 55—56.
- Sutter-Dub M. T., Dozey B., Vergnaud M. Th., Mades A. M. // Horm. Metab. Res.— 1984.— Vol. 13, N 3.— P. 181—184.
- Toyoda N., Murata K., Sugiyama J. // Endocrinology.— 1985.— Vol. 116, N 3.— P. 998—1002.
- Vilar R. C., Hicke Z. R. // Arch. invest. Med.— 1988.— Vol. 19, N 3.— P. 283—289.
- Young A. A., Bogardus E., Stone K., Molt D. M. // Amer. J. Physiol.— 1988.— Vol. 254, N 2.— Pt 1.— P. 231—236.
- Zorzano A., Josuncion M. A., Herrera E. // Metabolism.— 1986.— Vol. 35, N 4.— P. 297—303.

Поступил 03.07.91

УДК 616.43/45-089:92 КАЗЕЕВ

ПАМЯТИ КОНСТАНТИНА НИКОЛАЕВИЧА КАЗЕЕВА



5/X 1992 г. на 62-м году жизни скончался крупный хирург-эндокринолог доктор медицинских наук, профессор Константин Николаевич Казеев.

Вся трудовая жизнь Константина Николаевича была связана с Институтом эндокринологии. Он пришел в него в 1957 г. аспирантом и проработал до самого последнего дня, пройдя путь от младшего научного сотрудника до заведующего отделением, которым руководил 17 лет.

Ученик проф. О. В. Николаева, Константин Николаевич Казеев по праву считался одним из ведущих отечественных хирургов-эндокринологов. Он провел свыше 3 тысяч операций на железах внутренней секреции, обладал самым большим в Европе опытом хирургического лечения феохромоцитом.

К. Н. Казеев щедро делился своим опытом, огромными знаниями, уделял много внимания педагогической деятельности. Подготовленные им хирурги-эндокринологи успешно работают в разных районах страны.

Это был человек большой души и доброты, чуткий товарищ, верный друг. Его уважали коллеги и любили больные. Он всегда работал, не щадя себя. Многие тысячи больных обязаны ему своим здоровьем.

Светлая память о Константине Николаевиче Казееве сохранится в сердцах всех, кто его знал.

Редактор Л. П. Поленова.
Технический редактор Г. В. Трофимова.

Художественный редактор Н. И. Корюнова
Корректор Н. Ф. Василевская

Сдано в набор 14.01.93 г. Подписано в печать 12.02.93. Формат 60×88¹/₈. Печать офсетная. Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр. отт. 9,07. Уч. изд. л. 9,74. Тираж 3156. Заказ 241.

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



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 стабилизировано 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
Зй Хорошевский проезд, 3/1
Телефон: 941-11-16, 941-29-93
Телефакс: 941-11-00
Телекс: 413-828 bimos 54