



БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова

Санкт-Петербург
2013

Главный редактор
Е.В. Шляхто

Editor-in-Chief
E. Shlyakhto

Зам. главного редактора
А.О. Конради
М.А. Карпенко

Vice-editors
A. Konradi
M. Karpenko

Секретарь
Н.Г. Авдонина

Secretary
N. Avdonina

Члены редакционной коллегии
Е.И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
В.А. Барт (Санкт-Петербург)
О.А. Беркович (Санкт-Петербург)
В.Н. Вавилов (Санкт-Петербург)
М.М. Галагудза (Санкт-Петербург)
Е.Н. Гринева (Санкт-Петербург)
М.Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
А.Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург)
Д.О. Иванов (Санкт-Петербург)
Т.Л. Каронова (Санкт-Петербург)
М.А. Карпенко (Санкт-Петербург)
А.А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д.И. Курапеев (Санкт-Петербург)
О.М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А.О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А.В. Рудакова (Санкт-Петербург)
Г.Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В.Н. Солнцев (Санкт-Петербург)
Л.А. Сорокина (Санкт-Петербург)
В.А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Editorial board
E. Baranova (St. Petersburg)
E. Barancevich (St. Petersburg)
V. Bart (St. Petersburg)
O. Berkovich (St. Petersburg)
V. Vavilov (St. Petersburg)
M. Galagudza (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)
M. Gordeev (St. Petersburg)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zaritskii (St. Petersburg)
E. Zemtsovskiy (St. Petersburg)
D. Ivanov (St. Petersburg)
T. Karonova (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)
D. Kurapeev (St. Petersburg)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Rudakova (St. Petersburg)
G. Salogub (St. Petersburg)
V. Solntsev (St. Petersburg)
L. Sorokina (St. Petersburg)
V. Tsirlin (St. Petersburg)



Федеральный Центр
сердца, крови и эндокринологии
им. В.А. Алмазова

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Подача рукописей и переписка с авторами,
размещение рекламы и подписка
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Издательство
«ФОНД ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

Адрес: 194156, Санкт-Петербург,
пр. Пархоменко, д. 15, лит.Б.

Телефоны издательства: (812) 702 37 16

Бюллетень зарегистрирован
в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-38713 от 22.01.2010 г.

Тираж 1100 экз.

Тематическая рассылка по специалистам.

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать»
подписной индекс 57992**

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в бюллетене, допускается
только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов.

ISSN 2078-8150

Верстка П.В. Морозов

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	4
<i>Бабенко А.Ю., Далматова А.Б.</i> Рациональное использование стимуляционных тестов в диагностике гипопитуитаризма	5
<i>Волкова Н.И., Антоненко М.И.</i> Болезнь Кушинга: возможности раннего выявления	14
<i>Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н.</i> Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением	18
<i>Гринева Е.Н.</i> Заболевания гипофиза и беременность	28
<i>Каронова Т.Л.</i> Новые возможности лечения аденом гипофиза	34
<i>Богданов К.В., Зарицкий А.Ю.</i> Поиск молекулярных мишеней, регуляторов путей сигнальной трансдукции, контролирующих клеточную пролиферацию и апоптоз при лейкозе	40
<i>Цой У.А.</i> Медикаментозные методы лечения опухолей гипофиза: агонисты дофамина	45
<i>Никитина И.Л., Ходулева Ю.Н.</i> Роль регуляции пищевого поведения в предупреждении и коррекции ожирения у детей	56
<i>Попова П.В., Мищенкова О.В.</i> Связь гирсутизма, нарушения менструального цикла и выраженности стеноза коронарных артерий у женщин по данным ангиографии	64
<i>Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Хохлов П.П., Роик Р.О., Лебедев А.А., Байрамов А.А., Шабанов П.Д.</i> Хроническая алкоголизация и уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в мозге крыс	69
<i>Байрамов А.А., Кузнецова Н.Н., Шабанов П.Д.</i> Андроген-зависимая модуляция биоэлектрической активности головного мозга при экспериментальном гипогонадизме	75
<i>Цветкова Е.В., Далматова А.Б., Друк И.В., Гринева Е.Н.</i> Эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга. Клинический случай	85
СТРАНИЦЫ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ	
<i>Утехин В.И., Чурилов Л.П., Гудиене В.</i> Оскар Минковский: жизнь и вклад в становление патохимии	91



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами номер, посвященный проблемам эндокринологии. В мае нынешнего года в рамках традиционного научного форума, ежегодно проводимого в Федеральном Центре сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, состоялась Всероссийская конференция с международным участием, на которой подробно рассматривались вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных заболеваний. В работе конференции приняли участие ведущие ученые Санкт-Петербурга, Москвы, Петрозаводска, Ростова-на-Дону, Красноярска, Казани, а также известные европейские специалисты. Впервые врачи разных профессий: эндокринологи, нейрохирурги, радиологи, специалисты по магнитно-резонансной и компьютерной томографии, морфологи, — собрались вместе, чтобы

обсудить современные подходы к диагностике и лечению заболеваний гипофиза и других нейроэндокринных опухолей. Конференция убедительно продемонстрировала, что для успешного лечения необходима команда единомышленников, объединяющих врачей разных специальностей. Участники научного форума обсудили наиболее актуальные вопросы в области нейроэндокринологии, однако большая их часть осталась за его рамками. Надеюсь, что опубликованные в журнале статьи, восполнят этот недостаток.

С уважением,
директор Института эндокринологии
ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ
д.м.н. *Е.Н. Гринева*

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОПИТУИТАРИЗМА

А.Ю. Бабенко, А.Б. Далматова

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Бабенко Алина Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ сосудистых осложнений сахарного диабета Института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Далматова Анна Борисовна* — кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии № 1 ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. Тел./факс +7 (812) 702–55–95. E-mail: alina_babenko@mail.ru (Бабенко Алина Юрьевна).

Резюме

Для диагностики гипопитуитаризма разработан целый ряд тестов, однако в литературе предлагается множество модификаций и практически врачам бывает сложно выбрать оптимальную схему обследования. Данная статья пытается решить эту задачу и предложить оптимальный алгоритм обследования больных с подозрением на дефицит гормонов передней доли гипофиза.

Ключевые слова: стимуляционные тесты, гипопитуитаризм, гормоны гипофиза.

THE RATIONAL USE OF STIMULATION TESTS IN HYPOPITUITARISM DIAGNOSTICS

A. Yu. Babenko, A. B. Dalmatova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko pr., Saint-Petersburg, Russia, 194156. Tel./Fax: +7 (812) 702–55–95. E-mail: alina_babenko@mail.ru (Alina Yu. Babenko — PhD. Head of the Research Laboratory of vascular Complications of Diabetes Mellitus, Institute of Endocrinology).

Abstract

Variety of tests is developed for diagnostics of hypopituitarism, however in the literature the set of updates is offered and to practical doctors happens difficult to choose the optimum scheme of diagnostics. Given article tries to solve this problem and to offer optimum algorithm of study of patients with suspicion on deficiency of hormones of a adenohipophys.

Key words: stimulation tests, hypopituitarism, pituitary hormones.

Статья поступила в редакцию 01.04.2013, принята к печати 15.05.2013.

Термином гипопитуитаризм обозначают недостаточность продукции одного или нескольких гипофизарных гормонов. В настоящее время его распространенность оценивается как 0.5 на 1000 человек [1], однако внедрение в практику высоко-

чувствительных тестов по оценке резервной функции гипофиза вероятно значительно увеличит эту цифру. Причины гипопитуитаризма весьма разнообразны (таблица 1), но наиболее часто у взрослых людей недостаточность передней доли гипофиза

развивается вследствие кровоизлияния в гипофиз, травмы головы, опухоли и/или ее лучевого или хирургического лечения [1].

Поэтому данное заболевание должно быть заподозрено у всех больных, перенесших хирургическое или лучевое лечение опухоли гипофиза и у женщин с недавней беременностью, но без лактации (группа риска по развитию синдрома Шихана) [2].

При лабораторном обследовании подозрение на гипопитуитаризм должно возникнуть при отсутствии повышения уровня тропных гормонов при наличии явных признаков недостаточности периферических желез. В сомнительных ситуациях, когда уровень и тропных гормонов и периферических находятся на нижней границе нормы, а вероятность гипопитуитаризма высока (например, после операции или облучения гипофиза), необходимо выполнение стимуляционных тестов для оценки резервов функции передней доли гипофиза [2]. Частота в необходимости проведения тестов зависит от того дефицит по какой оси гипофиза подозревается. Если предполагается скрытый дефицит тиреотропного или гонадотропных гормонов, такой необходимости обычно нет, так как скрытый дефицит этих гормонов обычно не сопро-

вождается клиническими проявлениями. В тоже время скрытый дефицит адренокортикотропного гормона (АКТГ) необходимо выявить, так как в стрессовых состояниях (психоэмоциональный стресс, острое заболевание, операция) потребность в кортизоле возрастает многократно и резервной функции гипофиза у больных со скрытым дефицитом оказывается недостаточно для обеспечения этой потребности, что приводит к тяжелой декомпенсации надпочечниковой недостаточности вплоть до развития адреналового криза. Также проведение тестов для оценки резервной функции требуется для выявления дефицита соматотропного гормона (СТГ), так как базальные уровни СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) мало информативны в диагностике дефицита. При диагностике недостатка по другим осям мы можем опираться на наличие уже подтвержденных дефицитов по другим тропным гормонам гипофиза. В отношении СТГ это обычно невозможно, т.к. это та тропная функция гипофиза, которая обычно выпадает первой (рис. 1) [3].

Последовательность обследования для выявления дефицита по различным осям представлена в таблице 2 [4].

Таблица 1

ПРИЧИНЫ ГИПОПИТУИТАРИЗМА

Группа	Причины
Врожденные	Синдром Прадера — Вилли Синдром Лоуренса — Муна-Бидли Изолированный дефицит гормона роста или ЛГ/ФСГ Врожденные анатомические дефекты
Сосудистые	Апоплексия гипофиза Синдром Шихана Аневризма каротидной артерии Субарахноидальное кровоизлияние
Ятрогения или травма	Травма головы Облучение Повреждение ножки гипофиза Операция
Инфильтративные и воспалительные процессы	Инфильтративные (гемохроматоз, амилоидоз, гистиоцитоз X, саркоидоз) Аутоиммунный гипофизит Инфекции: туберкулез, микозы
Опухоли	Опухоли аденогипофиза: гормонально-неактивные и гормональноактивные (АКТГ, ТТГ, СТГ, гонадотропины, пролактин-продуцирующие) Опухоли нейрогофиза (ганглионеврома, астроцитомы) Перипитуитарные опухоли: глиома, краниофарингиома, менингиома, хондрома, герминома, медуллобластома, эпендимомы, носоглоточные опухоли Метастазы опухолей кишечника, груди, легкого, простаты

Таблица 2

ДИАГНОСТИКА ГИПОПИТУИТАРИЗМА

Ось	АКТГ	СТГ	ТТГ	ФСГ и ЛГ	
				муж	жен
1-я линия тестов	Кортизол в 8–9 ч. утра (ниже 450–500 нмоль/л)	ИФР-1 (ниже 77,2 мкг/л)	Своб. Т4 (<нормы), ТТГ (<нормы или в нижней/3 нормы)	Тестостерон в 8 ч утра, СССГ	МЦ, эстрадиол (<нормы), ЛГ, ФСГ (<нормы или в нижней/3 нормы)
Тесты для оценки резервов функции	ИГТ, метирапон, АКТГ, КРГ	ИГТ, ГРРГ+аргинин	ТРГ	ГнРГ	

Таблица 3

ТЕСТ С ТИРЕОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНОМ

Тест	Доза	Ремарки	Гормон	Время забора	Оценка
ТРГ-тест	ТРГ 200 мкг, в/в за >60 с	При больших макроаденомах может быть апоплексия	ТТГ	0 и 30 мин	↑ ТТГ до 7–30 мМЕ/л (у лиц > 40 лет 1,5–2 мМЕ/л)

Диагностика недостаточности по отдельным осям:

Ось ТТГ-щитовидная железа. Вторичный гипотиреоз.

Вторичный гипотиреоз не вызывает сомнений, если свободный тироксин (свТ4) ниже нормы при сниженном или нормально-низком тиреотропном гормоне (ТТГ) и должен быть заподозрен, если и свТ4 и ТТГ находятся в нормально-низком диапазоне [2].

Для выявления скрытого вторичного гипотиреоза мог бы быть использован тест с тиреотропин-релизинг гормоном (ТРГ), однако этот тест не рекомендуется для рутинного использования, т.к. его результаты значительно варьируют под влиянием многих посторонних факторов, но все же он может обеспечить полезную дополнительную информацию в отдельных случаях, когда уровни базального ТТГ

и свТ4 трудно интерпретировать. Методика теста представлена в таблице 3. Побочные эффекты редки и обычно представлены металлическим привкусом во рту, учащением мочеиспускания, тошнотой, приливами, сердцебиением. Они появляются через минуту после инъекции и исчезают через 5 минут или чуть позже, однако при больших макроаденомах может развиваться апоплексия гипофиза [2].

Ось гонадотропины-гонады. Вторичный гипогонадизм.

Мужской гипогонадизм диагностируют, если при повторном измерении утренний уровень общего тестостерона ниже 10.4 нмоль/л (300 нг/дл) и уровень свободного тестостерона ниже 0.255 нмоль/л (7 нг/дл). Вторичный гипогонадизм диагностируют, если выявляется низкий или нормально-низкий уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолли-

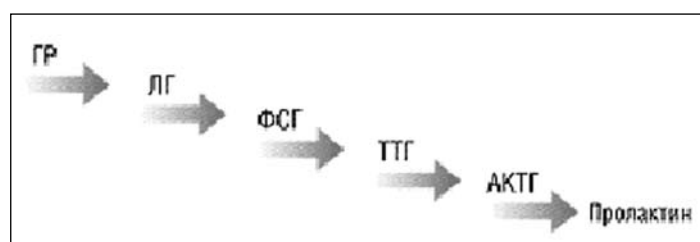


Рисунок 1. Последовательность выпадения тропных функций гипофиза по мере прогрессирующего роста опухоли

кулостимулирующего гормона (ФСГ) одновременно с низким уровнем тестостерона [5].

Если уровень общего тестостерона находится в пограничном диапазоне (10–12 нмоль/л), но имеются типичные клинические проявления, тесты для оценки резервной функции могут помочь в дифференциальном диагнозе между вторичным гипогонадизмом и синдромом возрастного дефицита андрогенов [6, 7]. При вторичном гипогонадизме необходимо исключить гиперпролактинемию как возможную причину [2].

У женщин в репродуктивном периоде нормальный овуляторный менструальный цикл (МЦ) доказывает отсутствие гипогонадизма.

Женщины, получающие оральные контрацептивы (ОК) являются исключением из этого правила, поэтому прием ОК должен быть прекращен в течение по крайней мере двух месяцев до диагностической оценки.

Низкие уровни гонадотропинов при низком уровне эстрадиола указывают на вторичный гипогонадизм.

У женщин в менопаузе уровни гонадотропинов повышены физиологически и уровни в «нормальной» амплитуде также указывают на вторичный гипогонадизм [2].

Как уже было отмечено, обычно нет необходимости в выполнении стимуляционных тестов для подтверждения диагноза вторичного гипогонадизма у взрослых с патологией гипофиза [4, 5].

Поэтому тест с гонадотропин-релизинг-гормоном (ГнРГ) чаще выполняется, чтобы помочь в дифдиагнозе между конституционной задержкой пубертата и вторичным гипогонадизмом у подростков, при нормальных для возраста пациента и стадии пубертата уровнях гонадотропинов [7, 8].

У взрослых, как указано выше, ГнРГ-тест может помочь в дифдиагнозе частичного дефицита андрогенов у пожилых мужчин и вторичного гипогонадизма [6, 7]. В литературе предлагаются различные методики тестов как с ГнРГ, так и с его аналогами (таблица 4 а, б) [7].

В дифференциальном диагнозе задержки пубертата и вторичного гипогонадизма наилучшим образом себя зарекомендовал вариант теста с болюсным введением ГнРГ в дозе 100 мкг в/в струйно. При анализе частоты наступления пика на различных точках (через 20, 30, 40 и 60 минут) в работе Nurgun K. (2011) было показано, что у большинства больных пик наступает на 40 минуте и можно сократить число заборов крови, ограничиваясь точкой до введения препарата и 40-й минутой [8].

Таблица 4

А) РАЗЛИЧНЫЕ МОДИФИКАЦИИ ТЕСТОВ С ГнРГ

Доза ГнРГ	Протокол введения	Чувствительность Специфичность Пик ЛГ	Автор
3.5 мкг/кг	В/в болюс	При пике ЛГ < 5.8 и пике ФСГ < 4.6 IU/l 100 % и 64 %	Dunkel, 1985
100 мкг	В/в инфузия в течение 120'	Пик ЛГ < 7.2 IU/l — 100 % и 95 %	Sequera, 2002 Grinspon, 2010
5 мкг	Помпой каждые 90' 36 ч, затем 100 мкг в/в	Пик ЛГ < 3 IU/l 89 % и 100 %	Partsch, 1985 Smals, 1994

Б) РАЗЛИЧНЫЕ МОДИФИКАЦИИ ТЕСТОВ С АНАЛОГАМИ ГнРГ

Препарат	Доза	Время забора крови	Чувствительность, специфичность. Пик ЛГ
Лейпролид	500 мкг п/к	Образцы крови берут до и через 1 и 4 ч после вве- дения препарата. У боль- шинства подъём ЛГ и ФСГ происходит через 1 ч после начала теста	ЛГ < 2.8 IU/l — 100 %
Нафарелин	1 мкг/кг (до 100 мкг) п/к		80–100 %
Трипторелин	0.1 мг/м ² п/к или 100 мкг п/к		ЛГ < 9 IU/l 100 % ЛГ < 5 IU/l 89 % и 91 %
Бусерелин	100 мкг п/к		ЛГ < 5 IU/l 89 % и 100 %

Таблица 5

СТИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА ПО ОСИ АКТГ

Тест	Доза	Побочные эффекты	Гормон	Время забора
ИГТ	Инсулин 0,15 ед/кг	Противопоказан при ССЗ и эпилепсии	Кортизол , СТГ	0, 15,30, 45,60, 90, 120
КРГ	КРГ 1 мкг/ кг в/в за <30 с		Кортизол (АКТГ)	0, 15,30, 45,60
АКТГ	250 мкг АКТГ в/в за <30 с		Кортизол	0, 30, 60
Метирапон	Метирапон рег ос в 24 ч с едой	Может быть ОНН	11-ДОК кортизол	Утром в 8–00
Глюкагон	глюкагон 1 мг (1.5 мг, если вес> 90 кг) в/м	Может быть тошнота	Кортизол СТГ	0, 90, 120, 150, и 180

Аналогичным образом, из аналогов ГнРГ, доступных в России, оптимальной чувствительностью и специфичностью обладает триптерелин, который вводят п/к и кровь на гонадотропины берут до введения и через час после введения [7].

Пик ЛГ менее 5 мМЕ/л подтверждает наличие вторичного гипогонадизма, пик выше 15 мМЕ/л исключает его, а промежуточные значения требуют выполнения дополнительных тестов, например, пробы с хорионическим гонадотропином (ХГ) и/или определения уровня ингибина [7].

Достоинством этих тестов, также как и пробы с ТРГ является малое количество побочных эффектов. К побочным эффектам относятся кратковременные «приливы» во время введения.

Ось АКТГ-надпочечники. Вторичный гипокортицизм.

Базальный уровень кортизола ниже 110 нмоль/л в 8–9 ч. утра (в повторных тестах) при нормальном или сниженном АКТГ подтверждает диагноз вторичного гипокортицизма. Если базальный уровень кортизола выше 450–500 нмоль/л в 8–9 ч. утра (в повторных тестах) диагноз гипокортицизма исключается. Если уровень кортизола находится в интервале выше 110 и ниже 470–500 нмоль/л требуется выполнение стимуляционного теста [2]. Выработка кортизола имеет очень четко выраженную циркадность, поэтому принципиальным является забор крови в определенные часы (8–9 часов утра) [9]. Учитывая важность выявления скрытых форм надпочечниковой недостаточности, разработан целый ряд тестов для оценки резервной функции гипофиза (таблица 5). Золотым стандартом для оценки резервной функции гипофиза по осям АКТГ и СТГ является тест с инсулиновой гипогликемией

(ИГ), однако он противопоказан людям с серьезной сердечно-сосудистой патологией (стенокардия высокого функционального класса, нарушения ритма групп высокого риска) и эпилепсией [2]. Все тесты для оценки АКТГ должны выполняться натощак.

Последние годы предлагается дифференцированный выбор первого теста в зависимости от генеза гипопитуитаризма. Так в ситуациях, когда гипокортицизм формируется в течение длительного периода времени, например при опухолях, инфильтративных заболеваниях, после лучевой терапии, в качестве 1-го теста может быть предложен тест с синтетическими аналогами АКТГ (синактен, козинтропин), который прост в исполнении, занимает мало времени, безопасен и валиден в оценке как первичной, так и вторичной надпочечниковой недостаточности (НН) [10]. Алгоритм диагностического поиска в этих ситуациях представлен на рис.2 [10]. Однако, при остро развившейся недостаточности АКТГ, например, после хирургии на гипофизе, этот тест мало информативен. Это связано с тем, что информативность этого теста зависит от того, сформировалась ли атрофия клеток коры надпочечников вследствие отсутствия стимуляции АКТГ, а это происходит только в случае отсутствия стимуляции в течение длительного периода времени (более 3–6 месяцев). В течение 3-х месяцев после операции для диагностики дефицита АКТГ используется тест с ИГ, а при противопоказаниях к нему — тест с метирапоном [11]. В РФ, в связи с отсутствием метирапона, альтернативным тестом в этой ситуации может быть тест с глюкагоном, хотя его специфичность существенно уступает другим тестам. Оптимальным соотношением чувствительности и специфичности глюкагонового теста оказалось при принятии за пиковый уровень кортизола

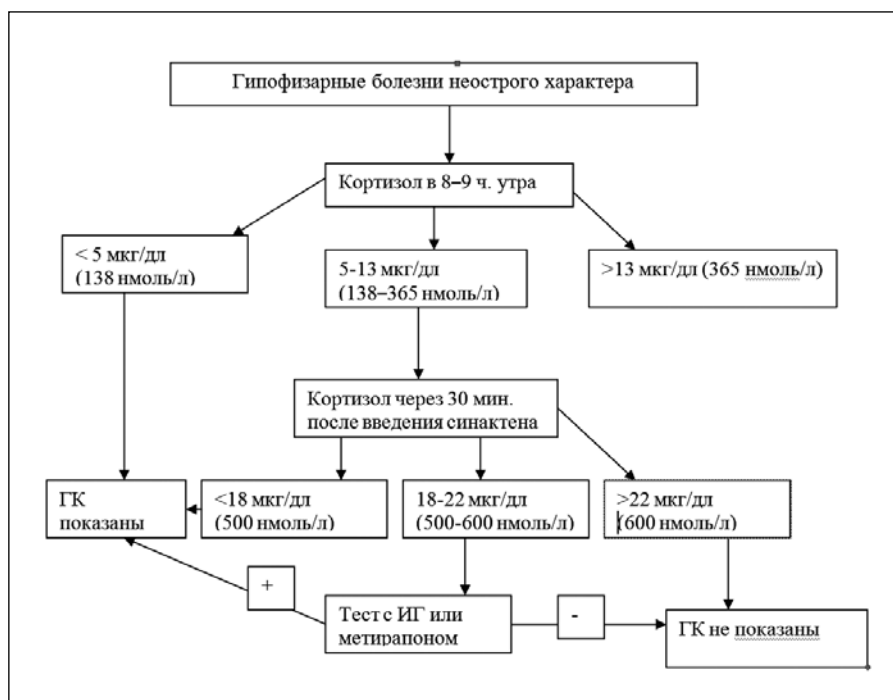


Рисунок 2. Алгоритм диагностического поиска при хронических гипофизарных болезнях

значения 350 нмоль/л (чувствительность 71 % и специфичность 57 %) [12].

В литературе последних лет активно обсуждалась методика теста с синактеном, для которого предлагается 2 модификации: 1) низкодозный тест (1 мкг синактена) и 2) высокодозный тест (250 мкг синактена) [13]. Преимуществом низкодозного теста является несколько более высокая чувствительность и специфичность и оценка пика только в одной точке (30 мин.) [13]. Однако, для выполнения этого теста требуется готовить раствор с нужной концентрацией перед каждым тестом, т.к. ампулы выпускаются по 250 мкг. При принятии за пиковый уровень кортизол выше 500 нмоль/л — наиболее оптимально соотношение чувствительности и специфичности [14].

Ось СТГ-ИФР-1. Дефицит гормона роста

Необходимость проведения стимуляционных тестов при подозрении на дефицит СТГ, связано с тем, что однократное измерение ИФР-1 обычно не позволяет продемонстрировать недостаток СТГ и его уровень может быть нормальным, даже если недостаток СТГ серьезен.

Однако, очень низкий уровень ИФР-1 (ниже 77,2 мкг/л) указывает на недостаток СТГ с высокой степенью уверенности.

В тоже время уровень ИФР-1 может быть резко снижен при недоедании, декомпенсированном сахарном диабете, заболеваниях печени и гипотиреозе [2].

Поэтому стимуляционные тесты обязательны для надежной функциональной оценки оси СТГ. При этом, согласно современным рекомендациям, диагноз недостатка СТГ у взрослого пациента должен быть подтвержден по крайней мере двумя тестами. Исключение может быть сделано для пациентов, у которых подтвержден дефицит по, по крайней мере двум гипофизарным осям.

Тесты должны быть выполнены натощак, т.к. глюкоза подавляет СТГ [15]

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость выявления дефицита гормона роста (ДГР) и у взрослых людей, завершивших рост. Это связано с тем, что взрослые люди с ДГР имеют почти в два раза большую смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией.

Заместительная терапия ГР достоверно снижает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, улучшает качество жизни и психологическое самочувствие, нормализует композицию тела и плотность костной ткани [15].

Отдельной группой, нуждающейся в проведении стимуляционных тестов для оценки оси гормона роста (ГР), являются пациенты, страдающие ДГР с детства. Так как потребность в этом гормоне у ребенка и взрослого существенно отличается, у части этих пациентов необходимость в заместительной терапии во взрослом периоде отпадает. Пациенты с ДГР с детства (дДГР), ранее получавшие ГР, должны быть переоценены после того, как

рост завершен. При этом, терапия ГР прерывается на 1 месяц перед переоценкой. Исключение составляют пациенты с известными мутациями, конгенитальными дефектами, с необратимыми гипоталамическо-гипофизарными структурными повреждениями и с пангипопитуитаризмом (по крайней мере 3 гипофизарных дефицита и уровень IGF-I ниже нормы) [15]

Взрослые пациенты, ранее не имевшие диагноза ДГР, обследуются в следующих ситуациях:

- при симптомах гипоталамо-гипофизарной патологии (эндокринные, структурные, и/или генетические причины);
- после облучения или хирургического лечения опухоли гипоталамо-гипофизарной области;
- после травмы головного мозга или субарахноидального кровотечения (через 12 месяцев) [15].

Оптимальным тестом для стимуляции ГР для подтверждения диагноза ДГР у взрослых пациентов является тест с инсулиновой гипогликемией (ИГ).

При противопоказаниях к ИГ (ИБС, эпилепсия, пожилой возраст) в качестве альтернативных тестов используют тест с гормоном роста релизинг-гормоном

(ГР-РГ)+аргинин (за исключением подозрения на идиопатический изолированный дефицит) или тест с глюкагоном.

ИГ позволяет оценить состояние оси гипоталамус-гипофиз и имеет дополнительное преимущество, стимулируя АКТГ, в то время как комбинированные тесты оценивают максимальную секреторную способность по ГР.

Тест с глюкагоном является хорошей альтернативой, когда для ИГ есть противопоказания или когда ГР-РГ не доступен [15]. В РФ имеется именно такая ситуация (недоступность ГР-РГ).

Пик уровня ГР для подтверждения диагноза дефицита ГР изменяется в зависимости от теста.

Для теста с ИГ у взрослых — пиковая реакция ГР, подтверждающая дефицит < 5 мкг/л.

Для теста с глюкагоном — < 3 мкг/л

Для теста с ГР-РГ+аргинин пик зависит от массы тела пациента: при ИМТ < 25 кг/м² — пик ГР < 11 мкг/л; для ИМТ 25–30 кг/м² — пик ГР < 8 мкг/л; для ИМТ > 30 кг/м² — пик ГР < 4 мкг/л.

Методика тестов представлена в таблице 6. Недостатком этих тестов является необходимость множественных заборов крови.

Таблица 6

СТИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА

Стимул	Доза	Время забора крови на СТГ, мин
СТГРГ+ аргинин	1 мкг/кг в/в стр.(30'), затем 30 гр аргинина в 21,07 % растворе (7 амп = 30 гр) — в/в инфузия за 30 мин (при весе ниже 50 кг — 25 гр)	0, 30, 45, 60, 90
Глюкагон	Глюкагон 1 мг в/в стр	0,90, 120, 150, 180, 210 и 240

Таблица 7

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗЫ ИНСУЛИНА В ПРОБЕ С ИНСУЛИНОВОЙ ГИПОГЛИКЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Клиническая ситуация	Доза короткого инсулина, ед/кг
Низкая доза: при дефиците кортизола (кортизол в 8–9 ч утра ниже 100 нмоль/л)	0,1
Стандартная доза: при кортизоле в 8–9 ч выше 100 нмоль/л, ИМТ до 30 кг/м ² , нет СД	0,15
Инсулин-резистентная доза: ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²) и/или МС с глюкозой нг > 5,5 ммоль/л	0,2
Высокая доза: активная акромегалия или синдром Кушинга, СД 2 т	0,3

Тест с инсулиновой гипогликемией

Как уже было отмечено тест с инсулиновой гипогликемией является золотым стандартом, позволяющим с наиболее высокой чувствительностью и специфичностью оценить наличие дефицита по двум осям: АКТГ и СТГ. В течение последних лет предложены некоторые модификации этого теста, которые представляется полезным обсудить. Так, в исходном стандарте предлагалось вводить короткий инсулин в дозе 0,1 ед/кг массы тела внутривенно после ночного голодания. Плазменный уровень глюкозы, кортизола и СТГ оценивается до пробы и через 15, 30, 45, 60 и 90 минут после инъекции и при появлении симптомов гипогликемии (2,2 ммоль/л).

При высокой вероятности вторичной надпочечниковой недостаточности предлагалось вводить 0,05 ед/кг, а при инсулинрезистентности (ожирение, сахарный диабет) — 0,15 ед/кг. В случаях, когда проводится оценка только оси АКТГ можно ограничиться точками 30 и 45 минуты, так как пик кортизола развивается обычно в этих точках. Пик СТГ наступает позже — на 60 или 90 минуте. Наступление гипогликемии является обязательным условием валидности теста и предложенные модификации направлены на повышение вероятности ее развития. Они сводятся к двум основным моментам. Во-первых, было показано, что информативность теста повышается, если использовать более высокие дозы инсулина (см. таблицу 7) [11].

Во-вторых, если на 30 минуте не развилась гипогликемия, рекомендуется довести короткий инсулин повторно в дозе в 1,5 раза выше исходной [2].

Мы оценили актуальность этих изменений, обследовав 52 пациента с патологией гипоталамо-гипофизарной системы с подозрением на дефицит АКТГ. Тест с ИГ проводился:

- Пациентам с гормонально активными макроаденомами гипофиза (пролактиномы, СТГ-секретирующие)
- Пациентам с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза
- Пациентам после удаления макроаденом гипофиза (гормонально активных и гормонально неактивных)
- Пациентам после удаления опухолей головного мозга с локализацией в области гипофиза (краниофарингиомы, герминомы)
- Пациентам после удаления АКТГ-секретирующих аденом гипофиза (макро- и микро-) через 6 месяцев после оперативного лечения на фоне отмены заместительной терапии ГК

Пациентам, перенесшим лучевую терапию на область гипофиза

Из 52 пациентов, которым проводился тест с ИГ: у 28 человек (53,8 %) были СТГ-секретирующие аденомы гипофиза, акромегалия, у 4 человек (7,7 %) — пролактиномы (макроаденомы), у 8 чело-

Таблица 8

ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА (НМОЛЬ/Л) В ТЕСТЕ С ИНСУЛИНОВОЙ ГИПОГЛИКЕМИЕЙ (M ± SE):

Время забора	Фон	Гипогликемия	30 мин.	60 мин.	90 мин.
Кортизол нмоль/л	343,9 ± 122,1	307,8 ± 181,2	431,6 ± 219,8	364,8 ± 178,6	309,3 ± 158,6
% больных, достигших пика в этой точке	26,8 (у всех пациентов, имевших максимальное значение кортизола в данной точке, диагностирована надпочечниковая недостаточность)	3,3	53,3	13,3	3,3

Таблица 9

ДОЗА ИНСУЛИНА, ПОТРЕБОВАВШАЯСЯ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ В ТЕСТЕ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГИПОФИЗА

Патология	Доза короткого инсулина, ед/кг
Активная акромегалия	0,093 ± 0,0184
Оперированная болезнь Кушинга	0,09 ± 0,0187
Гормонально неактивные образования гипоталамо-гипофизарной области	0,093 ± 0,0214

век (15,4 %) — гормонально неактивные макроаденомы гипофиза, 8 человек (15,4 %) обследовались после удаления АКТГ-секретирующих аденом гипофиза (2 чел. — макроаденомы, 6 чел. — микроаденомы), 2 человека (3,85 %) были оперированы по поводу краниофарингиомы и 1 человек (1,92 %) обследовался после лучевой терапии герминомы. У 1 пациента (1,92 %) был синдром де Морсье.

Показанием к проведению теста явился уровень кортизола в 8–9 ч утра менее 500 нмоль/л. Вторичная надпочечниковая недостаточность была диагностирована у 57 % обследованных пациентов (кортизол не достиг пикового значения 550 нмоль/л).

Надпочечниковая недостаточность была подтверждена у 56 % больных с акромегалией, 67 % больных с болезнью Кушинга после оперативного лечения, у 100 % больных с негипофизарными опухолями (краниофарингиомы после оперативного лечения, герминома после лучевой терапии). У последней категории больных (негипофизарные опухоли) отмечался пангипопуитаризм.

Максимальный уровень кортизола на пробе у большинства больных был зарегистрирован на 30 минуте теста (таблица 8). Также в этой точке подавляющее большинство больных достигли пика уровня кортизола.

Средняя доза введенного короткого инсулина, необходимого для достижения гипогликемии, достоверно не различалась у пациентов с различной патологией гипофиза (таблица 9).

При фоновом уровне кортизола выше 450 нмоль/л надпочечниковая недостаточность была подтверждена только в одном случае (у пациентки после удаления АКТГ-секретирующей макроаденомы). У пациентов с акромегалией доза инсулина не зависела от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена, исходного уровня гликемии, наличия ожирения ($> 0,05$).

Доза инсулина зависела от наличия или отсутствия надпочечниковой недостаточности: при наличии надпочечниковой недостаточности доза была меньше, однако оставалась выше 0,05 ед/кг ($0,088 \pm 0,01$), т.о. рекомендация по изменению дозировки у этой категории больных на 0,1 ед/кг оправдана.

Заключение

Адекватное использование стимуляционных тестов позволяет с высокой степенью точности выявлять дефицит тропных гормонов гипофиза.

Литература

1. *Daly A.F., Burlacu M.C., Livadariu E., Beckers A.* The epidemiology and management of pituitary incidentalomas // *Horm. Res.* — 2007. — Vol. 68, Suppl 5. — P. 195–198.
2. *Petersenn S., Quabbe H-J., Schöfl C. et al.* The Rational Use of Pituitary Stimulation Tests // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2010. — Vol. 107, № 25. — P. 437–443.
3. Дефицит гормона роста у взрослых и лечение гормоном роста (MEDI.RU) // [электронный ресурс]. URSS: http://medi.ru/doc/05506_11.htm (дата обращения: 02.04.2013).
4. ARUP Laboratories. All Rights Reserved. // [электронный ресурс]. URSS: www.arupconsult.com — 2006 (Revised 08/20/2012).
5. *Bradley D.* Guidelines for Testosterone Therapy for Men: How to Avoid a Mad (T)ea Party by Getting Personal
6. Testosterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 96, № 6. — P. 2614–2617
7. *Christ-Crain M., Meier C., Huber P. et al.* Value of GnRH Testing in the Differential Diagnosis of Androgen Deficiency in Elderly Men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 1280–1286.
8. *Harrington J., Palmert M.R.* Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 9. — P. 3056–3067.
9. *Nurgun K., Huseyin D., Zeynep A. et al.* GnRH Stimulation Test in Precocious Puberty: Single Sample is Adequate for Diagnosis and Dose Adjustment // *J. Clin. Res. Ped. Endo.* — 2011. — Vol. 3, № 1. — P. 12–17.
10. *Grossman A B.* The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 4855–4863.
11. *Kazlauskaitė R., Evans A. T., Villabona C.V. et al.* Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4245–4253.
12. *Sarlos S. and Inder W. J.* Selective use of the insulin tolerance test to diagnose hypopituitarism // *Intern. Med. J.* — 2013. — Vol. 43. — P. 89–93.
13. *Cegla J., Jones B., Seyani L. et al.* Comparison of the Overnight Metyrapone and Glucagon Stimulation Tests in the assessment of Secondary Hypoadrenalism // Blackwell Publishing Ltd. — 2012. — P. 193–197.
14. *Dekkers O.M., Timmermans I J.M., Smit J.W.A. et al.* Comparison of the cortisol responses to testing with two doses of ACTH in patients with suspected adrenal insufficiency // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 164. — P. 83–87.
15. *Fernandez A. Brada M., Zabulienė L. et al.* Radiation-induced hypopituitarism // *Endocrine-Related Cancer.* — 2009. — Vol. 16. — P. 733–772.
16. Guidelines for Use of Growth Hormone in Clinical Practice // *Endocr. Pract.* — 2009. — Vol.15(Suppl 2) — P. 12–25.

БОЛЕЗНЬ КУШИНГА: ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ

Н.И. Волкова, М.И. Антоненко

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону, Россия*

Волкова Наталья Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ, директор Ростовского-на-Дону городского эндокринологического центра МБУЗ «Городская больница № 4»; *Антоненко Мария Игоревна* — ассистент кафедры внутренних болезней № 3 ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: n_i_volkova@mail.ru (*Волкова Наталья Ивановна*).

Резюме

В статье освещены трудности диагностики болезни Кушинга.

Ключевые слова: гиперкортицизм, болезнь Кушинга, диагностика.

CUSHING DISEASE: OPPORTUNITIES OF EARLY DETECTION

N.I. Volkova, M.I. Antonenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Rostov State Medical University, 29 Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: n_i_volkova@mail.ru (*Natalja I. Volkova* — MD, professor, Head of the Department of Internal Medicine).

Abstract

There are discussed the difficulties in diagnosing of Cushing disease.

Key words: hypercortisolism, Cushing disease, diagnostics.

Статья поступила в редакцию 10.05.2013, принята к печати 25.05.2013.

С момента первого описания болезни Кушинга (БК) по настоящее время произошел колоссальный прорыв в понимании данного состояния. Несмотря на наличие высокоточной диагностики, эффективных методов лечения, время от появления жалоб до выставления диагноза продолжает составлять в среднем 3–7 лет [1]. Говоря о возможностях раннего выявления БК, необходимо задуматься, а что препятствует своевременной постановке диагноза. Существует как субъективные причины, связанные с недостаточным профессионализмом, так и объективные. На наш взгляд, к последним можно

отнести несоблюдение протокола обследования, ограниченные возможности визуализирующих методов исследования, невыполнение селективного забора из нижнего кавернозного синуса, псевдокушингоидные состояния и преобладание клинически стертых форм болезни Кушинга в специфических популяциях пациентов. Именно на этих причинах мы бы хотели сосредоточить внимание и продемонстрировать их на примерах из нашей клинической практики.

Одной из первостепенных проблем диагностики БК является несоблюдение протокола обследо-

ния, что демонстрирует следующий клинический случай. Пациентка, 44 года, поступила с жалобами на изменение внешности, лабильность давления. Из анамнеза известно, что впервые эти жалобы появились в 2002г, прошла общее обследование, патологии выявлено не было. В 2006г. появилось избыточное отложение жира в области живота, шеи, лица, выпадение волос с образованием залысин. Пациентка стала проходить всесторонние обследования, при этом оценка функции гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси была выполнена неадекватно (измерен базальный уровень кортизола и АКТГ). В итоге было рекомендовано динамическое наблюдение. В 2009г. выявлена микроаденома гипофиза. В 2010г. на основании повышенного уровня базального кортизола плазмы и визуализированной на КТ аденомы левого надпочечника, был выставлен диагноз кортикостерома левого надпочечника и выполнена левосторонняя адреналэктомия. В июле 2011 г. больная обратилась к нам, был зафиксирован повышенный уровень АКТГ (87,2пг/мл при норме до 46) и нарушенный ритм секреции кортизола. На основании явной клинической картины синдрома гиперкортицизма (СГ), результатов супрессивного теста с 1 мг дексаметазона (СТД) (кортизол после подавления 266,8нмоль/л при норме менее 50), повышенного уровня АКТГ, подавления кортизола плазмы на 75 % при проведении СТД 8мг и данных МРТ головного мозга (микроаденома гипофиза), был выставлен диагноз болезнь Кушинга и выполнено трансфеноидальное удаление аденомы. На второй день после операции развились симптомы надпочечниковой недостаточности, назначена заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами. Данный клинический случай ярко показывает, что несоблюдение протокола обследования пациентов на предмет СГ приводит не только к отсрочке постановки диагноза (в нашем случае промежуток между появлением жалоб и постановкой диагноза составил 12 лет), но и установлению ошибочного диагноза и, как следствие, выполнению необоснованных оперативных вмешательств и ранней инвалидизации пациентов. Учитывая, что большинство тестов первичной диагностики СГ являются легко выполнимыми и широкодоступными, соблюдение протокола обследования не составляет трудностей и является основой своевременной и правильной диагностики СГ.

Вторая проблема на пути к ранней диагностике БК — это ограниченные возможности визуализирующих методов. Клинический случай: пациентка, 28 лет, поступила с жалобами на изменение внешности: исчезла талия, лицо стало «лунообразным», постоянно красным, появились

«растяжки», поправилась на 15 кг за 2 года. На основании наличия характерных специфических симптомов СГ, результатов кортизола плазмы после СТД 1 мг — 328 нмоль/л (норма менее 50нмоль/л), уровня свободного кортизола в суточной моче — 1010 мкг/сут, 747 мкг/сут (норма до 180), уровня АКТГ плазмы 65,4 пг/мл (норма до 46) и процента подавления кортизола после СТД 8 мг — 88 %, был выставлен диагноз АКТГ-зависимый СГ, рекомендовано МРТ головного мозга. При выполнении исследования патологии гипофиза обнаружено не было, и рентгенолог посчитал излишним проводить контрастирование. Однако, учитывая результаты лабораторных исследований, свидетельствовавших в пользу АКТГ-зависимого СГ, лечащий врач настоял на проведении контрастирования, при проведении которого была визуализирована микроаденома гипофиза. Пациентке было выполнено трансфеноидальное удаление аденомы с послеоперационным развитием симптомов надпочечниковой недостаточности. Данный клинический случай, с одной стороны, демонстрирует существенную зависимость тактики ведения пациента от врача лучевой диагностики, выбирающего вид и протокол исследования, а также интерпретирующего результаты. С другой стороны, не стоит забывать, что возможности визуализирующих методов ограничены, поскольку от 30 до 50 % АКТГ-продуцирующих микроаденом не видны на МРТ, в связи с чем возможно получение ложноотрицательных результатов [1].

Для того, чтобы уменьшить количество ложных результатов визуализирующих исследований, необходимо выполнение селективного забора из нижнего каменистого синуса (СЗК). В реальной клинической практике чаще всего это исследование не проводят, что является еще одним препятствием к правильной и своевременной диагностике СГ. Клинический случай: пациентка, 24 года, обратилась за экспертным мнением по поводу тактики ведения в связи с отсутствием ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной микроаденомэктомии. Известно, что в 21 год у нее появились специфические для гиперкортицизма жалобы. На основании результатов свободного кортизола в суточной моче (460 мкг/сут и 800 мкг/сут (норма до 80)), АКТГ — 113пг/мл (норма до 46), СТД 8 мг (подавление кортизола плазмы на 70 %) и МРТ головного мозга (микроаденома гипофиза) был выставлен диагноз болезнь Кушинга и выполнена трансфеноидальная микроаденомэктомия. Однако, на первый день после операции уровень кортизола плазмы составил 772 нмоль/л. Заключение специалистов было следующим: «...вероятно, опухоль имела мультифокальный характер. Однако,

повторное оперативное вмешательство сопряжено в высоким риском развития гипопитуитаризма. Рекомендована двусторонняя адреналэктомия, либо гамма-терапия...». Для определения тактики ведения, в первую очередь пациентке было предложено проведение СЗК. Градиент концентрации АКТГ центр/периферия составил 1,5, что по сути исключало АКТГ зависимый СГ центрального генеза и говорило в пользу АКТГ-эктопированного СГ. При дальнейшем обследовании, на КТ грудной полости было выявлено образование в левом легком и выполнено оперативное вмешательство по его удалению (результаты гистологического исследования — карциноидная опухоль). Уровень кортизола плазмы на следующий день после операции составил 120 нмоль/л. На протяжении уже 6 лет пациентка находится в состоянии ремиссии. Справедливости ради, следует отметить, что на сегодняшний день нет четкой рекомендации, кому именно необходимо проводить СЗК. Однако, учитывая, что с одной стороны, у 30 % пациентов с АКТГ-зависимым СГ на МРТ не находят аденому, а, с другой, 15 % пациентов с АКТГ-эктопией имеют микроаденому гипофиза, проведение СЗК является неотъемлемой частью дифференциальной диагностики форм СГ [2]. Стоит отметить, что СЗК должен выполняться только при наличии доказанного АКТГ-зависимого СГ и только в условиях гиперкортизолемии (при циклическом СГ могут быть как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты) [3]. Самая частая причина ложноотрицательных результатов — это неселективность забора. Однако, чем чаще специалист выполняет эту процедуру, тем меньше количество ложноотрицательных результатов.

Следующая проблема — это псевдокушингоидные состояния. Клинический случай: пациентка, 29 лет, поступила с жалобами на повышенную утомляемость, набор массы тела на 3 кг за 1 мес. Из анамнеза известно, что в 2006 прекратились менструации, изменилась внешность, был выставлен диагноз болезни Кушинга (микроаденома гипофиза) и выполнено трансназальное эндоскопическое удаление эндоселлярной кортикотропиномы. Уровень кортизола плазмы после операции составил 316 нмоль/л, АКТГ 31,2 пг/мл. В 2009 г была зафиксирована отрицательная динамика в виде увеличения размеров гипофиза по данным МРТ. В 2011 г. появилось прогрессирующее изменение внешности, прибавка в весе, резкое выпадение волос. На основании результатов кортизола плазмы после СТД 1 мг (183 нмоль/л), свободного кортизола в суточной моче 448 мкг/сут, АКТГ 70 пг/мл и данных МРТ с контрастированием (аденома

гипофиза), был выставлен диагноз рецидив болезни Кушинга и выполнено трансназальное удаление мультифокальной аденомы. В послеоперационном периоде данных за надпочечниковую недостаточность получено не было. В 2012 г на основании нормальных результатов СТД 1 мг, циркадного ритма секреции кортизола имела место ремиссия БК. В период нынешней госпитализации были получены следующие результаты: кортизол плазмы после СТД 1 мг — 0,6 мкг/дл (норма < 1,8 мкг/дл), уровень кортизола плазмы в 24–00 ч — 12,4 мкг/дл (норма до 7,5 мкг/дл), коэффициент циркадности — 75 % (норма до 50), свободный кортизол в суточной моче — 280 мкг/сут (норма до 180). Учитывая жалобы пациентки на подавленное настроение, была рекомендована консультация психиатра, который диагностировал рекуррентное депрессивное расстройство и назначил прием антидепрессантов. Ситуация с пациенткой была расценена следующим образом: учитывая, что имело место адекватное подавление кортизола плазмы после СТД 1 мг и отсутствовала отрицательная динамика состояния в виде появления специфических симптомов СГ как в прошлом, нарушение ритма секреции кортизола было расценено как следствие сопутствующей депрессии. Через 6 мес на фоне ремиссии депрессии пациентке было проведено повторное исследование ритма секреции кортизола, полученные результаты были в норме. Таким образом, жалобы, с которыми поступила больная, а также изменение лабораторных показателей 6 мес назад были обусловлены наличием псевдокушингоидного состояния у пациентки с ремиссией болезни Кушинга. Данный клинический случай демонстрирует, что проведение дифференциальной диагностики с псевдокушингоидными состояниями у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом очень важно и крайне затруднительно, поскольку полностью зависит от клинического мышления врача т.к. в Российской Федерации синтетический кортикотропин-релизинг-гормон не зарегистрирован.

И, наконец, последняя, на наш взгляд, трудность диагностики связана с тем, что стали преобладать так называемые клинически стертые формы гиперкортицизма, когда отсутствуют специфические симптомы СГ [4]. Рядом зарубежных авторов было показано, что распространенность таких клинически скрытых форм выше среди пациентов с диабетом 2 типа, ожирением, гипертензией по сравнению с общей популяцией [5]. Схожие данные были получены и в нашем исследовании, где было обследовано на предмет СГ 128 пациентов с диабетом 2 типа и 58 пациентов с ожирением без каких-либо объективных признаков гиперкорти-

цизма [6, 7]. Относительная частота встречаемости СГ без специфических клинических признаков составила 3,1 % среди больных СД 2 типа и 3,4 % среди пациентов с ожирением, что согласуется с мировыми данными [5]. На сегодняшний день нет однозначного мнения, показан скрининг СГ больным с диабетом 2 типа и ожирением или нет. Тем не менее клиницисты должны быть более бдительными и настороженными в отношении клинически скрытых форм гиперкортицизма.

Подводя итоги, необходимо сказать, что даже при преодолении всех перечисленных трудностей, главным залогом успеха на пути к раннему выявлению болезни Кушинга, на наш взгляд, является не просто междисциплинарный подход, а наличие команды специалистов-единомышленников.

Литература

1. *Swearingen B., Biller B.M.K.* Cushing Disease. — Springer, 2011. — P. 144–153.
2. *Terry F. Davies.* A case-based guide to clinical endocrinology // Humana Press. — 2008. — Vol. 3, № 1. — P. 199.
3. *Hamrahan A.H.* Imaging and invasive testing of the pituitary // The Endocrine Society's 94th Annual Meeting & Expo. — Vol. 1. — P. 204–223.
4. *Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А.* Сахарный диабет 2 типа: новое показание для скрининга гиперкортицизма? // Сахарный диабет. — 2012. — № 4. — С. 95–102.
5. *Tabarin A., Perez P.* Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome // Nat. Rev. Endocrinol. — 2011. — № 7 (8). — P. 445–455.
6. *Volkova N., Antonenko M., Ganenko L.* Screening for Cushing Syndrome in Overweight, Type 2 Diabetic Hospitalized Patients in the Absence of Specific Signs or Symptoms of Hypercortisolism // Endocr. Rev. — 2012. — № 33, Supp. 03 (MeetingAbstracts). — P. 453.
7. *Volkova N., Antonenko M., Ganenko L.* Prevalence of Occult Cushing Syndrome in Overweight Patients Devoid of Specific Clinical Signs and Symptoms of Hypercortisolism // Endocr. Rev. — 2012. — № 33, Supp. 03 (MeetingAbstracts). — P. 471.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА D, СОДЕРЖАНИЯ АДИПОЦИТОКИНОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Тодиева Анастасия Михайловна* — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Каронова Татьяна Леонидовна* — кандидат медицинских наук, ведущий НИЛ эндокринной патологии Института эндокринологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Гринева Елена Николаевна* — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Никитина И.Л.).

Резюме

Известно, что дефицит витамина D часто сопровождается ожирением, но причинно-следственные взаимоотношения между этими состояниями остаются неясными. Мы определили сывороточный уровень 25(OH)D, уровень липидов, глюкозы, инсулинорезистентность (НОМА-IR), содержание адипоцитокинов в крови детей с ожирением и нормальной массой тела. Установлено, что дефицит и недостаточность витамина D широко распространены как при ожирении, так и в его отсутствие (медианы 25(OH)D соответственно 17,05 нг/мл [13,5–22,3] у детей с ожирением и 17,9 нг/мл [16,0–21,8] у детей с нормальной массой тела) ($p > 0,05$). Дефицит витамина D установлен у 62 %, недостаточность витамина D — у 30 % детей с ожирением. Установлены позитивные корреляции между уровнем лептина и ИМТ, ИМЖ, атерогенными фракциями липидов и инсулинорезистентностью, а также отрицательные корреляции между 25(OH)D и ИМТ, паратгормоном. Дефицит и недостаточность 25(OH)D были ассоциированы с высоким уровнем лептина у детей с ожирением. Уровень адипонектина у детей с ожирением был ниже, чем в группе с нормальной массой тела. В целом исследование подтвердило взаимосвязь между уровнем витамина D, адипоцитокинами и количеством жировой ткани у детей и подростков.

Ключевые слова: 25(OH)D, ожирение, дети, адипоцитокины, лептин, адипонектин.

THE RELATIONSHIP OF 25OHD LEVEL, ADIPOCYTOKINE CONTENT AND METABOLIC DISORDERS IN OBESE CHILDREN

I.L. Nikitina, A.M. Todieva, T.L. Karonova, E.N. Grineva

Almazov Federal Heart, Blood an Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood an Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Irina L. Nikitina — PhD., head of the pediatric endocrinology department).

Abstract

The patients with obesity are known to suffer 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) deficiency, but the relationship between these two conditions remains unclear. The blood 25(OH)D levels in practically healthy children

were compared with the amount and distribution patterns of the fatty tissue, lipids level, HOMA-IR and with the content of plasma adipocytokines. Median serum 25OHD level was 17,05 ng/ml [13,5–22,3] in obese children and 17,9 ng/ml [16,0–21,8] in normal weight children ($p > 0,05$). Vitamin D deficiency (25OHD < 20 ng/ml) was found in 41 (62 %), and insufficiency (25OHD 21–29 ng/ml) in 20 (30 %) of all obese patients. There were observed the positive correlations between leptin level and BMI, FMI index, triglycerides levels, HOMA-IR and negative correlations between 25(OH)D and BMI, PTH. The low level of 25(OH)D was associated with the high level of leptin in obese children. The level of adiponectine was lower in obese children than in normal weight children. The study confirmed correlations between adipocytokine levels, 25OHD levels and the amount of fatty tissue in obese children.

Key words: 25(OH)D, obese children, adipocytokine, leptine, adiponectine.

Статья поступила в редакцию 04.05.2013, принята к печати 15.05.2013.

Ожирение в последние десятилетия становится одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира. Эпидемический рост избытка веса и ожирения во всех возрастных группах, включая детей, сопровождающийся увеличением метаболических и кардиоваскулярных расстройств, ассоциированных с возрастанием риска ранней инвалидизации и смертности, обосновывает чрезвычайную актуальность принятия мер, направленных на прерывание этой цепи патологических событий [1–9]. При этом возможности оказания медицинской помощи при ожирении остаются весьма ограниченными и включают, особенно в детской популяции, в основном рекомендации по коррекции образа жизни, стилю питания, двигательной активности. Однако следует понимать, насколько с позиции практикующего врача сложно в процессе нечастых визитов полностью изменить сложившиеся стереотипы, которые, как правило, поддерживаются всеми членами семьи, не всегда готовыми к переменам привычного стиля жизни, даже ради страдающего ожирением и метаболическими расстройствами ребенка. Ожирение является многофакторным заболеванием, в генезе которого играют роль как наследственные, так и многочисленные внешнесредовые стимулы. Понимание роли отдельных компонентов системы регуляции накопления и обмена жировой ткани, их взаимосвязи, несомненно, способно не только расширить представления о патогенезе ожирения, но и предложить новые терапевтические возможности его коррекции. В последние годы в литературе широко обсуждаются плеотропные эффекты витамина D, в частности, его влияние на накопление и обмен жировой ткани. При этом причинно-следственные взаимоотношения дефицита витамина D и ожирения являются не до конца понятными. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жира на повышение катаболизма и образование неактивных форм витамина D, избыточное депонирование его

в жировой ткани, снижение активности альфа-гидроксилаз в инфильтрированной жиром печени. С другой стороны, широкая представленность и возможности экспрессии рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе, повышение содержания паратгормона (ПТГ), отмечающееся при дефиците витамина D и активирующее липогенез, позволяют рассматривать витамин D в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани [10–13]. Известно также, что в жировой ткани широко представлены многочисленные биологически активные вещества — адипоцитокينات, обладающие как локальными (аутокринными и паракринными), так и системными (эндокринными) эффектами. Нарушения количественных и качественных взаимоотношений между ними изменяет клеточный и тканевой сигналинг, что способно значительно повлиять на процессы накопления и метаболизма жировой ткани [14–19]. Поэтому изучение возможных взаимосвязей между содержанием витамина D, некоторыми адипоцитокинами и параметрами жирового и углеводного метаболизма, инсулинорезистентностью (ИР) в зависимости от количества и распределения жировой ткани у детей и подростков с ожирением представляет несомненный научный и практический интерес.

Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 66 детей с первичным экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте 7–17 лет (средний возраст 12,6 лет). Диагноз ожирения устанавливали при значении индекса массы тела (ИМТ) более 95 перцентиля для данного пола и возраста [20]. Критериями исключения явились: ожирение вследствие других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипопитуитаризм и другие виды), ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной об-

ласти, ожирение вследствие генетических синдромов. В исследование вошли 37 мальчиков (56 %) и 29 девочек (44 %), среди них в препубертате (Tanner I) — 16 детей (24 %), вступившие в пубертат (Tanner II–IV) — 50 человек (76 %). Оценку полового статуса проводили согласно классификации Tanner [1968]. Объем тестикул измеряли с помощью орхидометра Prader.

Дети относились к белой европеоидной популяции, постоянно проживали в Северо-Западном регионе РФ. Антропометрическое обследование включало измерение роста, веса, расчет показателя ИМТ по формуле [вес (кг)/рост (м²)]. ИМТ оценивали по стандартизированным перцентильным таблицам (WHO, 2007), а также таблицам Z-score с расчетом стандартного отклонения SDS (Standart DeviationScore) с использованием метода MLS по формуле $SDS\ ИМТ = ((ИМТ/М)^L - 1)/(L * S)$. Критерием ожирения считали SDS ИМТ > 2 [21, 22]. Измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) проводили сантиметровой лентой стандартными методами. При величине ОТ > 90 перцентиля для пола и возраста диагностировали абдоминальное ожирение (АО) [23]. Оценку полового развития проводили согласно стадиям Tanner: Tanner I — отсутствие вторичных половых признаков, Tanner II–V соответственно последовательные стадии полового развития.

Для изучения влияния тяжести ожирения на обеспеченность витамином D, плазменный уровень адипокинов и метаболические параметры дети были подразделены на 2 группы сравнения: 1-я группа — дети с умеренным ожирением (SDS ИМТ < 3); 2-я группа — дети с выраженным, или морбидным, ожирением (SDS ИМТ > 3).

В группу контроля вошли дети без ожирения (ИМТ менее 85 перцентиля для данного возраста и пола), сопоставимые по полу и возрасту с группами сравнения; в данной группе уровень витамина D исследован у 54 человек, уровень адипокинов у 14 человек.

Определение обеспеченности организма витамином D проводили путем определения содержания 25(ОН)D в плазме крови иммуноферментным методом на анализаторе AbbottArchitect 8000. Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного Общества Эндокринологов (2011): дефицит витамина D — 25(ОН)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л); недостаточность витамина D — 25(ОН)D 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальное содержание витамина D — 25(ОН)D 30–100 нг/мл (76 — 250 нмоль/л). Содержание 25(ОН)D более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивали, как избыток витамина D [24]. Для дифференцированной

оценки взаимосвязи недостаточного обеспечения витамина D и тяжести ожирения, типа локализации жира, параметров углеводного и липидного обмена сравнительный анализ проводили в 4-х группах, различавшихся по уровню 25(ОН)D: 1-я группа — дефицит витамина D; 2-я группа — недостаточность витамина D; 3-я группа — объединенные данные дефицита и недостаточности, в целом определяемые термином «сниженная обеспеченность организма витамином D»; 4-я группа — нормальное содержание витамина D.

Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозооксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора AbbottArchitect 8000 (США) (референсный интервал 3,89–5,5 ммоль/л). Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов ELECSYS Insulin для анализатора RocheDiagnosticsCobas e411 (ROCHE, Германия) (референсный интервал 17,8–173,0 пмоль/л). Уровень гликированного гемоглобина HbA1c определяли набором реактивов и калибраторов для анализатора AbbottArchitect 8000 (референсный интервал 4,0–6,0 %). Обследуемым был проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ, нагрузка глюкозой 1,75 г/кг, не более 75 г) с определением уровней глюкозы и инсулина через 120 мин после нагрузки глюкозой. Нарушение гликемии натощак (НГТ) диагностировали при гликемии натощак > 5,6 ммоль/л; нарушение толерантности к углеводам (НТУ) — при уровне гликемии через 120 мин > 7,8 ммоль/л. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. За нормативный показатель НОМА-IR принимали значения менее 3,2 у детей, не вступивших в пубертат (Tanner I), менее 4 у подростков (Tanner II–IV).

Содержание холестерина (референсный интервал 0,00–5,17 ммоль/л), триглицеридов (референсный интервал 0,00–1,69 ммоль/л), липопротеидов высокой (референсный интервал 1,04–1,55 ммоль/л) и низкой плотности (референсный интервал 2,59–4,11 ммоль/л) исследовали иммуноферментным методом, набором реактивов, калибраторов и преципитатов для анализатора Roche Diagnostics CobasIntegra 400 (Германия).

Содержание адипоцитокинов лептина и адипонектина исследовали с помощью ручного планшетного определения иммуноферментным методом набором реактивов Human Adiponectin ELISA, фирмы BioVendor.

Исследование содержания паратгормона (ПТГ) проводили иммуноферментным методом с помо-

щью реактивов и калибраторов для анализатора Roche Diagnostics CobasIntegra 400 (Германия); (референсный интервал 15–65 пг/мл). Оценку количества и распределения жировой ткани в организме проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с использованием аппарата LunarProdigy (США) в режиме сканирования всего тела (TotalBodyComposition, лучевая нагрузка 0,0003 мГрей). Исследовали общее содержание жира в организме, процентное содержание андроидного и гиноидного жира и их соотношение. На основании данных общего количества жира был произведен расчет индекса массы жира (ИМЖ). Данная формула представляет собой отношение количества жира (кг) к росту, возведенному в квадрат: $ИМЖ = ОКЖ \text{ (кг)} / \text{рост} \text{ (м)}^2$, где ОКЖ — общее количество жира. Референсные значения ИМЖ для взрослых: мужчины — до 4–6 кг/м², женщины — 5,0–8,9 кг/м². Значение $ИМЖ \geq 13$ и 9 у женщин и мужчин соответственно свидетельствует об ожирении (для детской популяции нормативы отсутствуют).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в среде пакета Excel 2003 for WindowsXP. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с использованием критерия Вилкоксона (W-критерий) и критерия χ^2 , с поправками для малых выборок: если один из показателей был менее 4, то вводилась поправка Йейтса, а в том случае, если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30, то расчет производился по критерию Фишера. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, доверительный интервал (ДИ) 95 %. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился

корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Значимость различий принимали за достоверную при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При клинко-антропометрическом обследовании детей с ожирением было установлено, что $ИМТ > 3SDS$, свидетельствующий о выраженном, или морбидном, ожирении имели 28 человек (42 %) (медиана SDS ИМТ = 3,49 кг/м² [3,28–3,79]). Число детей с ожирением и $ИМТ < 3SDS$ составило 38 чел. (58 %) (медиана SDS ИМТ = 2,47 кг/м² [2,22–2,75]). Абдоминальное ожирение (АО) было выявлено у 41 человек (62 %), при этом в группе SDS ИМТ > 3 все дети имели АО. Медиана ИМЖ в группе детей с ожирением составила 12,7 кг/м² [11,1–14,8], что свидетельствовало о значительном вкладе жира в общую структуру мягких тканей у детей и согласовалось с наблюдениями, опубликованными нами ранее [8]. Среди обследованных у 16 человек (24 %) детей с ожирением отсутствовали признаки старта препубертата (TannerI), остальные находились на разных стадиях полового развития (TannerII–V).

Мы оценили статус витамина D у детей с различной массой тела. Медиана 25(ОН)D в группе детей с ожирением составила 17,05 нг/мл [13,5–22,3]. Дефицит витамина D имел место у 41 ребенка (62 %), недостаточность — у 20 детей (30 %), а нормальная обеспеченность у 5 человек (8 %) с ожирением. Анализ 25(ОН)D в группе детей и подростков с нормальной массой тела показал дефицит витамина D у 37 человек (68,5 %), недостаточность — у 14 человек (26 %) и нормальную обеспеченность у 3 человек (5,5 %). Медиана 25(ОН)D в контрольной группе составила 17,9 нг/мл [16,0–21,8]. Статистически значимых различий в статусе витамина D

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

	Ожирение N = 66 человек	Нормальная масса тела N = 54 человек	χ^2	p
Медиана 25(ОН)D, нг/мл	17,05	17,9		
Дефицит (25(ОН)D < 20 нг/мл), %	62	68,5	0,8	> 0,05
Недостаточность (25(ОН)D 21–29 нг/мл), %	30	26	0,3	> 0,05
Сниженная обеспеченность (25(ОН)D 0–29 нг/мл), %	92	94,5	0,7	> 0,05
Норма (25(ОН)D > 30 нг/мл), %	8	5,5		

Примечание: анализ по критерию χ^2 (сравнение с группой нормы 25(ОН)D).

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D В ПОДГРУППАХ С ОЖИРЕНИЕМ

	ИМТ < 3SDS N = 38 человек	ИМТ > 3SDS N = 28 человек	χ^2	p
Медиана 25(OH)D, нг/мл	17,2	17,0		
Дефицит (25(OH)D < 20 нг/мл), %	58	68	0,4	> 0,05
Недостаточность (25(OH)D 21–29 нг/мл), %	32	29	0,3	> 0,05
Сниженная обеспеченность (25(OH)D 0–29 нг/мл), %	90	97	0,3	> 0,05
Норма (25(OH)D > 30 нг/мл), %*	10	3		

Примечание: анализ по критерию χ^2 (сравнение с группой нормы 25(OH)D).

в подгруппах среди детей с нормальным весом и ожирением установлено не было, и количество пациентов с недостаточной обеспеченностью витамином D оказалось сопоставимо значимым в группах вне зависимости от массы тела. Так же не выявлено статистических различий в зависимости от пола: медиана 25(OH)D у девочек составила 19,8 нг/мл, у мальчиков — 16,6 нг/мл ($p > 0,05$) (Табл. 1).

Сравнительный анализ содержания 25(OH)D в зависимости от тяжести ожирения показал значимое снижение его уровня как у детей с умеренным, так и с морбидным ожирением, не имея при этом статистических различий (медиана 25(OH)D соответственно 17,2 нг/мл и 17,0 нг/мл, $p > 0,05$). Характер локализации жировой ткани также не оказывал существенного влияния на степень снижения уровня 25(OH)D. (Табл. 2).

В литературе широко обсуждается влияние как собственно ожирения, так недостаточности витамина D, на изменения углеводного и жирового обмена, определяющие в итоге степень метаболического и кардиоваскулярного риска. При этом вклад каждого из факторов остается не до конца изученным. Среди обследованных нами пациентов нарушения углеводного обмена в общей группе детей и подростков с ожирением были представлены 2 случаями СД 2 типа (по 1 случаю в подгруппах с ИМТ < 3 SDS и > 3SDS), НГУ у 5 пациентов и НГТ у 4 пациентов. Повышение уровня HbA1c более 6 % выявлено у 5 пациентов с ожирением (7,5 %). ИР была диагностирована почти у половины пациентов с ожирением (32 чел., 48 %), при этом всего у 4 детей (25 %) в препубертате и у 28 (56 %) подростков, предсказуемо возрастая параллельно прогрессированию полового развития. При анализе параметров углеводного обмена в зависимости от обеспеченности витамином D не было получено различий в уровне HbA1c и

количественной представленности ИР в группах ($p > 0,05$). Подобные результаты получены при анализе нарушений углеводного обмена, включая сахарный диабет 2 типа, представленность которых в группах с разной степенью содержания 25(OH)D значимо не различалась ($p > 0,05$). Однако следует подчеркнуть, что среди детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D нарушений углеводного обмена выявлено не было.

Нарушения липидного обмена были достаточно широко представлены в группах детей с ожирением и разной степенью снижения 25(OH) D и отсутствовали у детей, имеющих ожирение и нормальный уровень 25(OH) D. Установлено, что дефицит витамина D у детей с ожирением ассоциирован с дислипидемией за счет снижения низкоатерогенных фракций липидов; при этом подобные ассоциации отсутствуют у детей с ожирением и недостаточностью или нормальным содержанием витамина D ($p < 0,05$). Количественная представленность гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии статистически значимо не различалась в подгруппах в зависимости от уровня 25(OH)D ($p > 0,05$). (Табл. 3).

В настоящее время накоплено достаточно убедительных данных, подтверждающих роль жировой ткани как самостоятельного эндокринного органа, способного секретировать и депонировать биологически активные вещества — адипоцитокينات, имеющие как ауто- и паракринную, так и эндокринную направленность действия. Так, к числу наиболее изученных можно отнести лептин — полифункциональный адипокин, играющий ключевую роль в процессах сигналинга «периферия, жировая ткань — центр, анализаторы ЦНС», посредством которого происходит регулирование количества жировой ткани, активация системы гонадостата,

Таблица 3

АССОЦИАЦИИ УРОВНЯ 25(OH)D С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

	1-я группа Дефицит 25(OH)D, N = 41 человек %	χ^2	p	2-я группа Недостаточность 25(OH)D, N = 20 человек %	χ^2	p	3-я группа Сниженная обеспеченность 25(OH)D, N = 61 человек %	χ^2	p	4-я группа Нормальная обеспеченность 25(OH)D, N = 5 человек %
HbA1c > 6 %	7	0,1	> 0,05	10	0,6	> 0,05	8	0,04	> 0,05	0
Инсулинорезистентность	61	1,6	> 0,05	30	0,4	> 0,05	51	0,7	> 0,05	20
Нарушения углеводного обмена, включая СД 2 типа	20	0,6	> 0,05	8	0,8	> 0,05	17	0,7	> 0,05	0
Гиперхолестеринемия	19,5	0,2	> 0,05	15	0,5	> 0,05	18	0,2	> 0,05	0
ЛПВП < 1,03 ммоль/л	46	3,8	< 0,05	40	0,1	> 0,05	44	3,2	> 0,05	0
Триглицериды > 1,7 ммоль/л	17	0,2	> 0,05	10	0,6	> 0,05	14,5	0,1	> 0,05	0

Примечание: анализ по критерию χ^2 проводился в 1,2,3 группах в сравнении с 4 группой.

управление пищевым поведением и т.д. Нарушение лиганд-рецепторных взаимодействий в отношении лептина ведет к серьезным нарушениям, касающимся в первую очередь жирового обмена. Роль лептина продолжает изучаться. По мнению некоторых исследователей избыточное количество лептина вследствие ожирения способно негативно влиять на функциональные эффекты D, снижая активность фермента альфа-гидроксилазы, катализирующей реакции образования активного метаболита витамина D кальцитриола [10, 13]. Другим адипоцитоклином, обладающим уникальной антидиабетической, антиатерогенной и противовоспалительной активностью, является адипонектин. Снижение уровня адипонектина сыворотки крови выявляется у людей, страдающих ожирением, СД 2, артериальной гипертонией, дислипидемией и ИБС. Более того во взрослой популяции низкий уровень адипонектина (менее 4,0 мкг/мл) является независимым фактором риска развития СД2 и дислипидемий [16, 18]. В некоторых исследованиях показано снижение уровня адипонектина при прогрессировании пубертата, при нарастании уровня тестостерона. Взаимоотношения как лептина, так и адипонектина с уровнем 25(OH) D при разной степени накопления жировой ткани являются недостаточно изученными.

При количественной оценке уровня лептина получены данные, свидетельствующие о значительном повышении его в группе детей и подростков с ожирением по сравнению с группой детей с нормальной массой тела (медианы соответственно 51,5 [40,7–76,7] нг/мл и 3,9 [2,9 — 7,1] нг/мл, $p < 0,05$); у всех пациентов с ожирением имело место превышение уровня лептина выше референсных норм. Сывороточная концентрация адипонектина в группе детей с нормальной массой тела составила 6,3 [5,5–8,7] мкг/мл, в группе с ожирением содержание адипонектина было ниже — 5,57 [5,6–8,7] мкг/мл, но статистически незначимо ($p > 0,05$). При сравнительном анализе адипоцитоклинов внутри группы детей с ожирением в зависимости от уровня 25(OH) D было установлено следующее. Сывороточные концентрации лептина у детей с ожирением как при дефиците (58,3 [46,8–81,6] нг/мл), так и при недостаточности витамина D (51,5 [40,7–76,7] нг/мл) были значимо выше по сравнению с группой с нормальным уровнем 25(OH) D (26,3 [26,1–48,1] нг/мл, $p < 0,05$). В отношении адипонектина не было получено статистически значимых различий в зависимости от сывороточной концентрации 25(OH) D. Так, в группе детей с ожирением и дефицитом витамина D уровень адипонектина был ниже (5,3 [3,9–6,0] мкг/мл) по сравнению с данными у детей с нормальным уровнем витамина D (8,2 [5,6–8,7]

мкг/мл), но без достоверных различий в группах ($p > 0,05$).

Также был проведен анализ концентраций адипоцитокинов в группах с разным содержанием 25(ОН)D у детей с ожирением и нормальной массой тела. Сывороточная концентрация лептина, несмотря на значимо более высокий уровень в целом в группе с ожирением, еще более возрастала при наибольшей выраженности снижения 25(ОН)D (соответственно W-критерий 3,5 в группах с недостаточностью витамина D с ожирением и нормальной массой тела, и W-критерий 4,16 в группах с дефицитом витамина D с ожирением и нормальной массой тела). Подобное сравнение динамики уровня адипонектина в зависимости от содержания 25(ОН)D в группах с ожирением и нормальной массой показало противоречивые результаты. Так, в группе детей с дефицитом витамина D и ожирением уровень адипонектина оказался ниже по сравнению с группой с дефицитом витамина D и нормальным весом (5,5 [3,9–6,0] мкг/мл при ожирении и 6,3 [6,1–8,0] мкг/мл при нормальном весе, $p < 0,05$), в то время как в группе в недостаточностью витамина D данные были противоположными — адипонектин был выше при нормальной массе по сравнению с данными в группе с ожирением (6,0 [5,2–7,9] мкг/мл при ожирении и 5,7 [4,3–8,1] мкг/мл при нормальной массе $p < 0,05$). (Табл.4).

Для уточнения характера, направленности и силы взаимосвязей между количеством жировой ткани, показателями углеводного и липидного обмена, сывороточными уровнями 25(ОН)D, ПТГ, адипоцитокинами был проведен корреляционный анализ. Установлена отрицательная корреляция

между ИМТ и уровнем 25(ОН)D ($r = -0,28$, $p < 0,05$), которая значимо усиливалась в подгруппе с ИМТ > 3 SDS ($r = -0,41$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении обеспеченности витамином D при нарастании массы тела. Напротив, корреляция между ИМТ и лептином носила сильный положительный характер и как в целом в группе детей с ожирением ($r = 0,6$, $p < 0,05$), так и в подгруппах с ИМТ > 3 SDS ($r = 0,48$, $p < 0,05$) и ИМТ < 3 SDS ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Выявленные связи свидетельствовали о возрастании уровня лептина при увеличении ИМТ. Также была установлена сильная положительная корреляция между уровнем лептина во всех подгруппах детей с ожирением с ИМЖ ($r = 0,77$, $p < 0,05$), что подтвердило однонаправленные связи между уровнем лептина и количеством именно жировой ткани. Несмотря на то, что непосредственно уровни лептина и 25(ОН)D не коррелировали между собой ($r = -0,21$, $p > 0,05$), описанные выше разнонаправленные связи каждого из них с ИМТ свидетельствовали о снижении обеспеченности витамином D при возрастании уровня лептина и подтверждали мнение ряда исследователей о негативном влиянии лептина на активность фермента альфа-гидроксилазы, необходимой для синтеза биологически активного метаболита витамина D кальцидиола [10, 13]. Статистически значимых корреляций адипонектина с ИМТ и ИМЖ у детей с ожирением выявлено не было. В группе детей с нормальной массой тела корреляционных взаимоотношений между 25(ОН)D и ИМТ, а также лептином и адипонектином установлено не было.

Поставив перед собой цель разобраться во взаимоотношениях между ожирением, уровнем

Таблица 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ АДИПОЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ 25(ОН)D У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Показатель	Дефицит 25(ОН)D N = 41	Недостаточность 25(ОН)D N = 20	Сниженная обеспеченность 25(ОН)D N = 61	Норма 25(ОН)D N = 5	Общая группа N = 66	W-критерий *	p
Лептин (нг/мл)	58,3 [46,8–81,6]	51,5 [40,7–76,7]	57,9 [43,3–80,0]	26,3 [26,1–48,3]	51,5 [40,7–76,7]	**0,84 ***2,35 ****2,03	$> 0,05$ $< 0,05$ $< 0,05$
Адипонектин (мкг/мл)	5,3 [3,9–6,0]	6,0 [5,2–7,9]	5,4 [4,2–7,1]	8,2 [5,6–8,7]	5,57 [5,6–8,7]	**0,56 ***1,67 ****1,95	$> 0,05$ $> 0,05$ $= 0,05$

Примечание: * W-критерий — критерий Вилкоксона. (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); ** — сравнение: Дефицит-Недостаточность; *** — сравнение: Дефицит — Норма; **** — сравнение: Недостаточность — Норма.

витамина D и некоторыми метаболическими и гормональными параметрами, мы изучили связи между ПТГ и вышеназванными параметрами, тем более, что существует мнение о самостоятельном влиянии уровня ПТГ на стимуляцию липогенеза [10]. При исследовании абсолютные значения ПТГ во всех группах обследованных не выходили за пределы референсного диапазона. Однако были установлены значимые отрицательные корреляции между сывороточными концентрациями ПТГ и 25(OH)D, причем сила отрицательной связи возрастала в группе с более выраженным ожирением ($r = -0,33$, $p < 0,05$ в группе SDS ИМТ < 3 ; $r = -0,56$, $p < 0,05$ в группе SDS ИМТ > 3). Таким образом, снижение обеспеченности витамином D сопровождалось повышением уровня ПТГ, что, в свою очередь, могло оказывать стимулирующее влияние на процессы липогенеза в жировой ткани.

При анализе взаимосвязей метаболических параметров было установлено следующее. У детей с ожирением имела место положительная связь сывороточного уровня лептина с индексом НОМА-IR ($r = 0,36$, $p < 0,05$), а так же со степенью увеличения уровня инсулина через 120 минут на фоне глюкозотолерантного теста ($r = 0,40$, $p < 0,05$) и с атерогенными фракциями липидного спектра: с уровнем холестерина ($r = 0,26$, $p < 0,05$) и с уровнем триглицеридов ($r = 0,26$, $p < 0,05$). Позитивная корреляция лептина и ИР отмечалась лишь в группе детей пубертатного возраста. Напротив, в отношении адипонектина была установлена положительная корреляция с низкоатерогенными фракциями липидов высокой плотности ($r = 0,42$, $p < 0,05$), отсутствовала связь с ИР ($r = -0,1$, $p > 0,05$) и имела сильная отрицательная корреляция с уровнем HbA1c в группе детей препубертатного возраста ($r = -0,61$, $p < 0,05$), свидетельствующая о потенциальном риске нарастания гликемии при снижении уровня адипонектина, которое характерно при ожирении. Что касается плазменных уровней 25(OH)D, то непосредственных взаимосвязей между ними и концентрацией адипоцитоклинов установлено не было. Однако получены данные об отрицательной корреляции 25(OH)D с прандиальной гликемией у детей с ожирением (Табл. 5).

Заключение

Обсуждая полученные в ходе исследования результаты, следует отметить, что между ожирением, недостаточностью витамина D, углеводным и липидным метаболизмом и адипоцитоклиновым статусом существуют взаимосвязи, носящие разнонаправленный характер и, несомненно, оказывающие взаимное влияние. Ожирение у детей и подростков

характеризуется широкой представленностью абдоминального распределения жировой ткани, абсолютно доминирующего по мере нарастания тяжести заболевания с SDS ИМТ более 3. Недостаточность и дефицит витамина D значительно распространены в детской популяции Северо-Западного региона как при ожирении, так и в его отсутствие, однако степень снижения 25(OH)D высоко коррелирует с тяжестью ожирения. При этом установлены существенные различия в метаболическом статусе, концентрации адипоцитоклинов в зависимости от факта наличия и степени тяжести ожирения, стадии пубертата, степени недостаточности витамина D. Так, ИМТ негативно коррелирует с уровнем витамина D и позитивно — с уровнем лептина, который, в свою очередь, имеет сильную позитивную связь с ИМЖ, что в целом подтверждает опосредованные обратные взаимоотношения уровня лептина, всегда возрастающего параллельно степени ожирения, и витамина D, снижающегося в ответ на увеличение жировой массы. Снижение витамина D, в свою очередь, ведет к повышению уровня ПТГ с активацией процессов липогенеза, дальнейшим нарастанием степени ожирения, увеличением лептина и, таким образом, поддержанием порочного круга прогрессирования метаболических расстройств. Несмотря на то, что высокий уровень лептина является типичным при ожирении, установлены количественные различия, заключающиеся в значимом нарастании лептина при более низком уровне витамина D, что позволяет отнести последний к независимым предикторам прогрессирования накопления жира. Изучаемые параметры оказывают значимое влияние на процессы липидного и углеводного обмена. Так, у детей с ожирением установлены качественные различия роли адипоцитоклинов, заключающиеся в прямой корреляции лептина с атерогенными (триглицериды), а адипонектина — с неатерогенными (липопротеиды высокой плотности) фракциями липидного спектра. При этом уровень 25(OH)D при ожирении, подобно лептину, сильно ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций. Более того, возрастание уровня лептина происходит сонаправленно с ростом инсулинорезистентности, причем данные ассоциации выявлены только у детей, вступивших в период пубертата. Что касается адипонектина, то уровень его снижается у пациентов с ожирением по сравнению с нормальной массой тела, а также имеется сильная обратная корреляция сывороточного уровня адипонектина с уровнем гликированного гемоглобина, свидетельствующая о снижении протективного в отношении сахарного диабета эффекта адипонектина у пациентов с ожирением и более низким уровнем

Таблица 5

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ С ОЖИРЕНИЕМ

		N	r	p
25(OH)D, нг/мл	ИМТ > 95	66	- 0,28	<0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМТ > 3 SD	28	- 0,41	<0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМТ < 3 SD	38	- 0,23	>0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМЖ ¹	34	- 0,2	>0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	- 0,56	>0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	- 0,16	>0,05
25(OH)D, нг/мл	Лептин	66	-0,21	>0,05
25(OH)D, нг/мл	Лептин > 3 SD	28	-0,29	>0,05
25(OH)D, нг/мл	Лептин < 3 SD	38	-0,13	>0,05
25(OH)D, нг/мл	Адипонектин	66	-0,20	>0,05
25(OH)D, нг/мл	Адипонектин > 3 SD	28	0,25	>0,05
25(OH)D, нг/мл	Адипонектин < 3 SD	38	0,23	>0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ > 95	66	0,60	<0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ > 3 SD	28	0,48	<0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ < 3 SD	38	0,36	<0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ > 95	66	-0,16	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ > 3 SD	28	-0,33	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ < 3 SD	38	-0,1	>0,05
Лептин, мкг/мл	ИМЖ	34	0,77	<0,05
Лептин, нг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	0,66	<0,05
Лептин, нг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	0,60	<0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ	34	-0,03	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	-0,3	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	-0,04	>0,05
ПТГ ³ , пг/мл	25(OH)D	66	- 0,4	>0,05
ПТГ, пг/мл	25(OH)D > 3 SD	28	- 0,56	<0,05
ПТГ, пг/мл	25(OH)D < 3 SD	38	- 0,33	<0,05
ПТГ, пг/мл	Са ++ ²	42	-0,04	>0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ	66	0,19	>0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ > 3 SD	28	0,33	>0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ < 3 SD	38	-0,14	>0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ	34	0,04	>0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	0,2	>0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	- 0,24	>0,05
Лептин, нг/мл	НвА1с,%	58	0,14	>0,05
Лептин, нг/мл	НОМА-IR	63	0,36	<0,05
Лептин, нг/мл	Инсулин 120	55	0,4	<0,05
Лептин, нг/мл	Глюкоза 0	62	0,08	>0,05
Лептин, нг/мл	Глюкоза 120	62	0,15	>0,05
Лептин, нг/мл	Холестерин, ммоль/л	63	0,26	<0,05
Лептин, нг/мл	Триглицериды, ммоль/л	62	0,26	<0,05
Лептин, нг/мл	ЛПВП, ммоль/л	49	-0,15	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	НвА1с, %	58	-0,17	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	НОМА-IR	63	-0,1	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	Инсулин 120	55	-0,02	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	Глюкоза 0	62	-0,12	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	Глюкоза 120	62	-0,01	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	Холестерин, ммоль/л	63	0,25	<0,05
Адипонектин, мкг/мл	Триглицериды, ммоль/л	62	-0,12	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	ЛПВП, ммоль/л	49	0,42	<0,05

Примечания: 1 — ИМЖ — индекс массы жира; 2 — Са++ - ионизированный кальций; 3 — ПТГ - паратгормон.

последнего. Взаимосвязи адипонектина с уровнем витамина D носят разнонаправленный и порой противоречивый характер, делая преждевременной возможность определенных выводов о характере причинно-следственных отношений между ними.

В заключение следует отметить, что место каждого из исследованных нами параметров требует дальнейшего изучения, однако понятны тесные взаимодействия между ними, приводящие в конечном итоге к формированию самоподдерживающейся патологической системы, для размыкания которой необходима нормализация составляющих ее компонентов, к которым в первую очередь следует отнести витамин D и адипоцитокнины жировой ткани.

Литература

1. *Bikle D.* Nonclassic Actions of Vitamin D // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2009. — Vol. 94, № 1. — P. 26–34.
2. *de Borst M.H., de Boer R.A., Stolk R.P. et al.* Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases // *Current Drug Targets.* — 2011. — Vol. 12, № 1. — P. 97–106.
3. *Misra M., Pacaud D., Petryk A. et al.* Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations // *Pediatric.* — 2008. — Vol. 122, № 2. — P. 398–417.
4. *Holic M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *The J. Clin. Endocrin. & Metab.* — 2011. — V. 96, № 7. — P. 1911–1930.
5. *Шилин Д.Е.* Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка // *Клиническая и лабораторная диагностика.* — 2010. — № 12 — С. 17–23.
6. *Roth C.L., Elfers C., Kratz M. et al.* Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines. // *The Journal of Obesity.* — 2011. — Vol. 2011/ — Article ID 495101.
7. *Vaccaro O. Masulli M., Cuomo V. et al.* Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance // *Metabolism.* — 2004. — Vol. 53, № 12. — P. 1522–1526.
8. *Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л. и др.* Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома // *Вопросы детской диетологии.* — 2012. — Ч. 10, № 5. — С. 23–30.
9. *Muscogiuri G., Sorice G.P., Prioletta A. et al.* 25-Hydroxyvitamin D Concentration Correlates With Insulin-Sensitivity and BMI in Obesity. // *Obesity.* 2010. — Vol. 18, № 10. — P. 1906–1910.
10. *Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П., Беляева О.Д., Красильникова Е.И., Никитина И.Л.* Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокнинов у женщин репродуктивного возраста. — *Проблемы эндокринологии.* — 2012, № 6. — С. 19–23.
11. *Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E, Susan S.H.* Vitamin D(3) in fat tissue // *Endocr Rev.* — 2008. — Vol. 33. — P. 90–94.
12. *Kull M., Kallikorm R., Lember M.* Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels // *Intern Med J.* — 2009. — Vol. 39. — P. 256–258.
13. *De Paula F.J.A., Rosen C.J.* Vitamin D and fat in Vitamin D. Eds D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams // *Academic Press.* — 2011. — P. 769–776.
14. *Roth C.L., Elfers C., Kratz M. et al.* Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines. // *The Journal of Obesity.* — 2011. — Vol. 2011/ — Article ID 495101.
15. *Alemzadeh R, Kichler J, Babar G. et al.* Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season // *Metabolism.* — 2008. — Vol. 57, № 2. — P. 183–191.
16. *Косыгина А.В.* Гормоны жировой ткани — адипонектин и висфатин и экспрессия контролирующих их генов при ожирении у детей. автореф. дисс. ... канд. мед. наук, 2011. — 27 с.
17. *Rasouli N., Kern P.A.* Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 11. — P. 64–73.
18. *Florescia Ziemke and Christos S. Mantzoros* Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91. — P. 258–261.
19. *Gautron L. Elmquist J.* Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 2087–2090.
20. *Gilbert P. August.* Prevention and Treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2008. — Vol. 93, № 12. — P. 4576–4599.
21. *Cole T. J., Freeman, J. V., Preece, M. A.* Body Mass Index reference curves for the UK // *Archives of Disease in Childhood.* — 1995. — Vol. 73. — P. 17–24.
22. [Электронный ресурс] URS: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html (дата обращения: 04.05.2013).
23. *Katzmarzyk P.T., Srinivasan S.R.* Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics.* — 2004. Vol. 114, № 2. — P. 198–205.
24. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 1911–1930.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОФИЗА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Е.Н. Гринева

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: Grineva_e@mail.ru (Гринева Е.Н.)

Резюме

Гипофиз — та железа внутренней секреции, функция и структура которой изменяется в значительной степени при беременности. Нормально протекающая беременность ассоциирована с изменением продукции гипофизарных гормонов, гормонов периферических желез, связывающих гормоны белков, появлением плацентарных гормонов. Гипофиз матери во время беременности увеличивается более чем на 30 % по сравнению с его объемом до беременности. В результате этих изменений оценка питуитарной функции у беременных существенно отличается от таковой у небеременных. Заболевания гипофиза редко встречаются у беременных. Пролактинома — наиболее часто встречающаяся гормонально-активная опухоль гипофиза. Достижение нормальных значений пролактина приводит к восстановлению овуляции и фертильности. Лечение пролактиномы включает отмену агонистов дофамина сразу после диагностики беременности и возобновление терапии или хирургического лечения, только в случае, если опухоль увеличивается и появляются симптомы опухолевой экспансии. Болезнь Кушинга очень редко встречается при беременности. Диагноз заболевания очень труден. Наиболее точными диагностическими тестами является оценка суточной экскреции свободного кортизола и отсутствие суточной вариабельности кортизола. Тест с КРГ и катетеризация нижнего петрозного синуса позволяют подтвердить болезнь Кушинга. Для снижения риска облучения плода рекомендуется использовать прямой югулярный подход. Хирургическое лечение возможно во втором триместре беременности, могут быть использованы некоторые виды консервативной терапии.

Ключевые слова: заболевания гипофиза, беременность.

PITUITARY DISEASES AND PREGNANCY

E.N. Grineva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: Grineva_e@mail.ru (Elena N. Grineva — head of the Institute of Endocrinology, professor).

Abstract

The pituitary gland is a one of the most affected endocrine organs with altered anatomy and physiology. Normal gestation is associated with changes in pituitary hormones, target hormones, increase of binding proteins as well as the appearance of fetoplacental hormones. The maternal pituitary is increases by more than 30 % compared to the pregestational volume. As a result the evaluation of pituitary anatomy and function in pregnant women is quite different from that done in the nonpregnant. Pituitary diseases and pituitary tumors do not usually occurs during pregnancy. Prolactinomas — are the most common of the hormone-secreting pituitary tumors. Hyperprolactinemia must be corrected to allow ovulation and fertility. Treatment options for patients with prolactinomas include stopping dopamine agonists when pregnancy is diagnosed and re-institution of therapy

or surgery if the tumor will enlarge and there will be symptoms of tumor expansion. Cushing` disease occurs rarely during pregnancy. Diagnosis of Cushing` diseases is very difficult to establish, the most reliable diagnostic test is an increase urinary free cortisol, and loss of diurnal variation of cortisol. CRH stimulation testing and inferior petrosal sinus sampling can identify patients with Cushing`s disease. Direct jugular approach should be preferred to minimize radiation to the fetus. Surgery is a safe option for treatment in the second trimester; otherwise medical therapy may.

Key words: pituitary diseases, pregnancy.

Статья поступила в редакцию 03.04.13, принята к печати 15.04.13.

Во время нормально протекающей беременности гипофиз подвергается значительным изменениям. Так известно, что он увеличивается в течение всей беременности и достигает к концу ее 600–700 мг, что примерно на 30 % выше прегестационного веса. Увеличение уровня половых гормонов, пролактина, белков, связывающих различные гормоны, появление гормонов фетоплацентарного комплекса, приводят к функциональной перестройке гипофиза и увеличению его размеров. В результате, оценка питуитарной функции и трактовка стандартных диагностических тестов у беременных в значительной степени отличается от таковой у небеременных. Заболевания гипофиза, в том числе, гормонально активные аденомы, могут вызывать проблемы, как у матери, так и плода. С другой стороны, беременность также оказывает влияние на существующее заболевание гипофиза, в частности, часто способствует росту аденомы, а также затрудняет раннее выявление заболевания. Настоящая статья начинает цикл публикаций о патологии эндокринных органов при беременности и посвящена двум заболеваниям гипофиза. Одно из них, пролактинома, чаще других встречается у женщин репродуктивного возраста, другое, болезнь Кушинга, значительно реже.

Пролактинома и беременность

Пролактинома — одна из самых частых опухолей гипофиза у женщин репродуктивного возраста. Одним из типичных проявлений, связанной с пролактиномой гиперпролактинемии, является нарушенная фертильность. По некоторым данным хроническая избыточная продукция пролактина составляет 1/3 всех причин женского бесплодия. [1, 2]. Бесплодие, вызванное гиперпролактинемией, легко преодолимо. Ведение беременности у большинства женщин с пролактиномой обычно не вызывает сложностей, однако, имеет свои особенности [3, 4]. Более того, известны случаи роста макроаденомы во время беременности и связанные с этим трудности ведения беременных [5, 6].

Влияние беременности на пролактиному

Во время беременности гипофиз увеличивается в размерах, главным образом, за счет гиперплазии лактотрофов. Параллельно увеличению количества клеток, увеличивается продукция ими пролактина и его сывороточная концентрация. Лактотрофы передней доли гипофиза, как известно, имеют рецепторы к эстрогенам, возрастающее количество которых при беременности индуцирует митотическую активность продуцирующих пролактин клеток, приводящую к увеличению их массы и секреторной активности. Клетки пролактиномы также экспрессируют эстрогеновые рецепторы. Таким образом, теоретически беременность всегда может сопровождаться ростом пролактиномы. Однако, микропролактиномы (опухоли меньше 10 мм) и даже интраселлярно расположенные макропролактиномы (опухоли 10 мм и более) редко увеличиваются до клинически значимых размеров. В обзоре статей, включавшем в общей сложности информацию о 457 беременных, было показано, что рост пролактиномы, сопровождавшийся появлением симптомов, наблюдался лишь у 2,6 % женщин [7]. По другим данным риск увеличения микропролактиномы не превышал 5 % [7]. С другой стороны, макропролактиномы, особенно с распространением за пределы турецкого седла, имеют значительно более высокую вероятность увеличения до клинически значимого размера. Так, М.Р. Gillam и соавторы, проанализировав данные нескольких исследований, выяснили, что у 31 % беременных наблюдался рост макропролактиномы, сопровождавшийся головной болью и нарушением полей зрения; в тоже время, в случае предварительного (до беременности) хирургического лечения или лучевой терапии перечисленные симптомы наблюдались лишь у 2,8 % женщин [7, 8]. В этой связи приняты рекомендации о выполнении аденомэктомии в случае, если у женщины репродуктивного возраста с макропролактиномой отсутствует уменьшение размеров опухоли при лечении агонистами дофамина или они их не переносят [4]. Авторы рекомендаций

напоминают также о возможном развитии после операции гипопитуитаризма и необходимости использования в этом случае методов вспомогательной репродукции.

Агонисты дофамина и беременность

Агонисты дофамина, преимущественно бромкриптин и каберголин, с успехом используются для лечения пролактиномы у небеременных женщин и у мужчин. Анализ опубликованных литературных данных показал, что они приводят к нормализации пролактина в среднем у 68 % больных и уменьшению аденомы гипофиза — у 62 % больных [14]. Овуляция и фертильность восстанавливаются в среднем у 53 % женщин [4]. У части женщин овуляция восстанавливается очень быстро, в течение первых месяцев лечения, что делает возможность развития беременности тотчас после назначения агонистов дофамина. Об этом следует предупредить женщину, или назначить контрацептивы для избежания нежелательной беременности. Однако в подавляющем большинстве случаев создание условий для наступления беременности является целью лечения препаратами этой группы.

Бромкриптин, как и другие агонисты дофамина, хорошо проникает через плаценту. Таким образом, плод может находиться под его действием, по крайней мере, в течение первых 3–4 недель беременности, до биохимической диагностики (теста на хорионический гонадотропин человека, ХГЧ) последней. В обычной практике, плод находится под действием агонистов дофамина более длительное время, а именно: 6–9 недель. Сегодня накоплено довольно много данных о течении беременности, состоянии плода и новорожденного у женщин с пролактиномой, получавших в первые недели беременности бромкриптин. Анализ более 6000 беременностей, достигнутых на фоне лечения бромкриптином, не обнаружил более высокой частоты спонтанных аборт и нарушений развития плода. Данные по использованию бромкриптина в течение всей беременности, не такие многочисленные и ограниченные примерно 100 случаями [9], также свидетельствуют о его безопасности. Другой агонист дофамина, каберголин, по некоторым данным более эффективный и с лучшей переносимостью чем бромкриптин, также не показал значимого отрицательного воздействия на плод. Оно М. и соавторы опубликовали данные о течении беременности у 80 женщин, которые отменили каберголин лишь на 5 неделе гестации [10]. Все рожденные от этих матерей дети были здоровы, и не было обнаружено увеличения опухоли во время беременности [10]. Между тем, эксперты международной ассоциации

эндокринологов рекомендуют прекращать лечение агонистами дофамина (бромкриптином и каберголином), как только беременность диагностируется [4]. Квиноголид (норпролак) не разрешен для лечения женщин, планирующих беременность.

Ведение беременных с пролактиномой

Как было сказано выше, риск увеличения микропролактиномы, а также интраселлярной макропролактиномы до клинически значимой очень низок. Женщине, забеременевшей на фоне агонистов дофамина, следует их отменить. Определение уровня пролактина не рекомендуется, т.к. его сывороточная концентрация неуклонно возрастает при нормально протекающей беременности у здоровых женщин. Что касается магнитно-резонансной томографии (МРТ), то её выполняют только при появлении клинических симптомов, указывающих на увеличение опухоли. Женщину осматривают каждые 3 месяца и выясняют наличие симптомов роста опухоли: головной боли, нарушения полей зрения [11]. При наличии макропролактиномы, даже интраселлярной локализации, частота визитов к врачу может быть увеличена до ежемесячных.

Большинству женщин с макропролактиномами также рекомендуют отмену агонистов дофамина, сразу после того, как диагностируется беременность. За беременной ведется тщательное наблюдение с оценкой полей зрения, выявлением клинических симптомов (головной боли, признаков поражения черепных нервов), указывающих на рост опухоли, каждые 1–2 месяца. Появление таких симптомов является показанием для выполнения МРТ без контрастирования. Оценка пролактина может помочь в дифференциальной диагностике между прогрессирующим увеличением размеров аденомы и кровоизлиянием в неё. Клиническая симптоматика, а именно головная боль, может быть сходной в обоих случаях, но уровень пролактина при кровоизлиянии в макропролактиному скорее будет низким. Рост аденомы с риском поражения зрительного нерва является показанием для возобновления терапии бромкриптином. В случае сохранения или прогрессирования визуальных нарушений рекомендуется хирургическая операция (во 2 триместре беременности) или раннее родоразрешение [1, 4, 11].

В случае если опухоль распространяется за пределы турецкого седла, особенно супраселлярно, в сторону перекреста зрительных нервов, наиболее традиционным подходом является оперативное лечение до беременности. Если операция не была выполнена, и на фоне консервативной терапии наступила желательная беременность, агонисты дофамина могут быть продолжены. По существующим

стандартам, предпочтение отдают бромкриптину, даже если беременность наступила на каберголине. Однако опубликовано уже несколько десятков случаев успешного применения каберголина, в случае, если бромкриптин плохо переносился пациенткой или не был эффективен [5, 6, 12]. При неэффективности консервативной терапии показано оперативное лечение опухоли.

Лактация и пролактинома

В свое время существовало мнение о необходимости запрета лактации у женщин с пролактиномами, т.к. было известно, что стимуляция соска молочной железы приводит к увеличению пролактина [13]. Однако нет доказательств, что кормление ассоциировано с каким-либо риском увеличения опухоли. Кормление разрешают всем, за исключением тех женщин, у которых во время беременности наблюдался рост опухоли, потребовавший лечения. В таких случаях кормление возможно только при тщательном наблюдении за женщиной [11]. При появлении признаков опухолевой экспансии в рядом расположенные структуры (хиазму зрительного нерва или кавернозный синус) лактацию прекращают, назначают агонисты дофамина и / или хирургическую операцию.

Болезнь Кушинга и беременность

У женщин с болезнью Кушинга беременность возникает нечасто, а ее возникновение ассоциировано с такими осложнениями, как спонтанный аборт, внутриутробная задержка роста плода, преждевременные роды и перинатальная смерть. Гиперкортицизм при беременности приводит к развитию артериальной гипертензии, преэклампсии, оппортунистическим инфекциям, плохому заживлению ран, миопатии, переломам костей [14]. Таким образом, своевременное выявление заболевания очень важно для предупреждения осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода. Однако диагностика гиперкортицизма у беременных осложняется тем, что во 2 и 3 триместрах нормально протекающей беременности уровень белка, связывающего кортизол, кортизол плазмы, а также экскреция свободного кортизола с мочой повышаются. В результате, трактовка, как базальных значений кортизола, так и динамических тестов, затруднена из-за отсутствия референтных значений для беременных. Использование визуализирующих технологий с применением контрастов (МРТ, билатеральной катетеризации нижнего петрозного синуса, НПС) строго ограничено при беременности.

Беременность характеризуется увеличением активности оси гипоталамус-гипофиз- надпо-

чечники. Увеличивающаяся секреция эстрогенов при нормально прогрессирующей беременности стимулирует продукцию белка, связывающего кортизол, и, следовательно, повышает содержание в крови общего кортизола. Параллельно сывороточному кортизолу с конца 1 — начала 2 триместра беременности увеличивается экскреция свободного кортизола (ЭСК) с мочой, превышая в 2–3 раза его значения у небеременных. Кортизол слюны также увеличивается при беременности примерно в 2 раза по сравнению с его значением до беременности. Циркадность ритма секреции кортизола при беременности, в целом, сохранена, однако менее выражена [15]. Предполагается, что повышение свободного кортизола при беременности связано с развитием резистентности тканей к его действию, антикортикостероидным эффектом прогестерона, а также нарушением оси адreno-кортикотропный гормон (АКТГ) — кортизол и вмешательством плацентарного АКТГ. Плазменная концентрация АКТГ увеличивается в течение всей беременности, достигая максимума к родам. Увеличение его связывают с синтезом плацентой кортикотропин-рилизинг гормоном (КРГ) и, собственно АКТГ. Кроме того, продемонстрирована повышенная чувствительности гипофиза к КРГ, вазопрессину и сниженная — к кортизолу [16]. Идентичный гипоталамическому плацентарный КРГ прогрессивно возрастает при беременности и возвращается к норме в течение 24 часов после родов. Что касается супрессии оси АКТГ-кортизол экзогенными кортикостероидами (или стимуляции её КРГ), то немногочисленные данные свидетельствуют о том, что она недостаточна в сравнении с небеременными [16].

Плод довольно хорошо защищен от материнского гиперкортицизма благодаря плацентарной 11 β -гидростероид дегидрогеназе, превращающей активный кортизол и кортикостерон в их неактивные 11-кето-метаболиты.

Клинические проявления и диагностика болезни Кушинга при беременности

Клинические проявления. Болезнь Кушинга в структуре эндогенного гиперкортицизма составляет около 33 %, в то время как в общей популяции она выше — 63–72 % [16, 17]. Клинические симптомы болезни Кушинга при беременности напоминают таковые у небеременных: прибавка веса, гипертензия, слабость, гирсутизм, гипергликемия, эмоциональные нарушения, и могут быть неправильно истолкованы как проявления прогрессирующей беременности. В этой связи, подозрение на гиперкортицизм при наличии беременности

возникает достаточно поздно, не ранее 12 недели беременности [15]. С другой стороны, развившиеся у беременной гестационный диабет или преэклампсия, могут привести к своевременной диагностике гиперкортицизма.

Скрининговые тесты. Концентрация кортизола плазмы у беременных с болезнью Кушинга, как правило, не отличается от таковой при нормально протекающей беременности и, поэтому не может служить диагностическим тестом. Однако ритм секреции кортизола обычно сохранен, и поэтому, несмотря на отсутствие референтных гестационных значений, повышенный уровень кортизола плазмы (слюны) в вечерние часы или в полночь может указывать на наличие гиперкортицизма у беременной. Только значительное повышение СЭСК с мочой (более чем в 3–4 раза) у беременной можно связывать с болезнью Кушинга. Трактовка проб с 1 и 2 мг дексаметазона в значительной степени затруднена ввиду большого количества ложно-положительных результатов. Таким образом, результаты скрининговых тестов на гиперкортицизм при беременности следует оценивать с осторожностью, особенно в 2 и 3 триместрах. Наиболее специфичными тестами для диагностики гиперкортицизма при беременности следует считать СЭСК, при условии, что она превышает верхний предел нормальных значений для небеременных как минимум в 3 раза, и повышенный уровень кортизола в 12 часов ночи.

Дифференциально-диагностические тесты. Помимо болезни Кушинга, причиной эндогенного гиперкортицизма при беременности может быть аденома (реже — карцинома) надпочечника, АКТГ — независимая макронодулярная гиперплазия, эктопический АКТГ-синдром. В общей популяции, одним из основных дифференциально-диагностических тестов, позволяющих отличить АКТГ-зависимый синдром Кушинга (аденому гипофиза) от АКТГ-независимого синдрома Кушинга (чаще аденому или макронодулярная гиперплазия надпочечника) является плазменная концентрация АКТГ. Если у небеременных с гиперкортицизмом уровень АКТГ ниже 5 pg/ml позволяет с высокой вероятностью подозревать автономную продукцию кортизола надпочечниками, то у большинства беременных, имеющих кортизол продуцирующую аденому надпочечников, значения АКТГ превышают 10 pg/ml [18]. Проба с 8 мг дексаметазона, позволяющая дифференцировать питуитарный гиперкортицизм от надпочечникового в общей популяции, у беременных ассоциирована с ложно-положительным диагнозом гиперкортицизма надпочечникового происхождения более, чем в 50 % случаев [21]. Между

тем, при выявлении образования в надпочечнике, её можно трактовать как подтверждающую диагноз аденокортикальной аденомы. Наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике болезни Кушинга обладают тесты с КРГ и десмопрессином. По некоторым данным, больные с питуитарной кортикотрофной аденомой во время беременности (кроме 3 триместра) сохраняют ответ на стимуляцию КРГ. Таким образом, повышение АКТГ и кортизола крови после введения КРГ может указывать на болезнь Кушинга. Альтернативой пробе с КРГ может быть стимуляционный тест с десмопрессином [19, 20].

Визуализация опухоли. МРТ области гипофиза рекомендуют выполнять без контрастирования из-за опасности ионизирующего облучения, по крайней мере, до 32 недели беременности. Более того, рекомендуется избегать использования гадолиния в связи с возможным тератогенным эффектом. Выполненная без контрастирования МРТ обладает довольно низкой чувствительностью, а возможные морфологические изменения в увеличенном при беременности гипофизе могут привести к неправильной диагностике болезни Кушинга, что приводит к снижению специфичности метода. Катетеризация НПС редко выполняется при болезни Кушинга у беременных опять же из-за опасности облучения, хотя обладает довольно высокой точностью [21]. Для уменьшения риска облучения некоторые авторы оценивают АКТГ в югулярной вене [15].

Лечение. Тяжелая нелеченная болезнь Кушинга ассоциирована с серьезными последствиями для здоровья и матери, и плода. Лечение выбора для таких больных является питуитарная хирургия, которую выполняют во 2 триместре беременности. Однако, некоторые авторы рекомендуют оперировать пациенток сразу после выявления заболевания, исключая поздние сроки беременности [22]. Билатеральная адреналэктомия, трудная, но технически возможная при беременности, относится к операции резерва и выполняется в случае, если удаление аденомы гипофиза было неполным или неуспешным [22]. Большинство ингибиторов стероидогенеза, применяемых у небеременных, во время беременности запрещены из-за доказанного или возможного тератогенного эффекта. Если все-таки решение о медикаментозном лечении принимается, то обычно используют метирапон [22]. Нетяжелые проявления болезни Кушинга могут с успехом контролироваться симптоматической медикаментозной (антигипертензивной, инсулином, и т.д.) терапией [19].

Список сокращений

АКТГ — адренкортикотропный гормон
КРГ — кортикотропин-релизинг гормон
НПС — нижний петрозный синус
МРТ — магнитно-резонансная томография
СЭСК — суточная экскреция свободного кортизола

Литература

1. Karaca Z., Tanriverdi F., Unluhizarci K., Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders// *European Journal of Endocrinology*. — 2010. — Vol. 162. — P. 453–475.
2. Kredentser J.V., Hoskins C.F., Scott J.Z. Hyperprolactinemia—a significant factor in female infertility// *Am J Obstet Gynecol*. — 1981. — Vol. 139. — P. 264–267.
3. Imran S. A., Ur E., Clarke D. B. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy// *Can Fam Physician*. — 2007. — Vol. 53. — P. 653–658.
4. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A. R. et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline JCEM 96. — 2011. — P. 273–288.
5. Liu C., Tyrrell J. B. Successful Treatment of a Large Macroprolactinoma with Cabergoline During Pregnancy Pituitary. — 2001. — Vol. 4. — P. 179–185.
6. Shahzad H., Sheikh A., Sheikh L. Cabergoline therapy for Macroprolactinoma during pregnancy: A case report BMC Research Notes. — 2012. — Vol. 5. — P. 606.
7. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas// *Endocr Rev*. — 2006. — Vol. 27. — P. 485–534.
8. Molitch M.E. Pituitary disorders during pregnancy// *Endocrinol Metab Clin North Am*. — 2006. — Vol. 35. — P. 99–116.
9. Chiadini I, Liuzzi A. PRL-secreting adenomas in pregnancy // *J Endocrinol Invest*. — 2003. — Vol. 26. — P. 96–99.
10. Ono M., Miki N., Amano K., et al. Individualized high dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2010. — Vol. 95. — P. 2672–2679.
11. Bronstein M D. Prolactinomas and Pregnancy Pituitary. — 2010. — Vol. 8. — P. 31–38.
12. Stalldecker G., Mallea-Gil M-S., Guitelman M., et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature Pituitary. — 2010. — Vol. 13. — P. 345–350.
13. Shewchuk A.B., Adamson G.D., Lessard P., Ejrin C. The effect of pregnancy on suspected pituitary adenomas after conservative management of ovulation defects associated with galactorrhea // *Am J Obstet Gynecol*. — 1980. — Vol. 136. — P. 659
14. Buescher M.A., McClamrock H.D., Adashi E.Y. Cushing syndrome in pregnancy // *Obstet Gynecol*. — 1992. — Vol. 79. — P. 130–137.
15. Lindsay J. R., Jonklaas J., Oldfield E. H., Nieman L. K. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature // *J. Clin. Endocrinol Metab*. — 2005. — Vol. 90. — P. 3077–3083.
16. Lindsay J.R., Nieman L. K. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Pregnancy: Challenges in Disease Detection and Treatment *Endocrine Reviews*. — 2005. — P. 775–799.
17. Aron D.C., Raff H., Findling J.W. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1997. — Vol. 82. — P. 1780–1785.
18. Sheeler L.R. Cushing's syndrome and pregnancy // *Endocrinol Metab Clin North Am*. — 1994. — Vol. 23. — P. 619–627.
19. Ragonese M, Cotta OR, Ferrau F, Trimarchi F, Cannavò S. How to diagnose and manage Cushing's disease during pregnancy, when hypercortisolism is mild? // *Gynecol Endocrinol*. — 2012. — Vol. 28. — P. 637–639.
20. Ray J.G. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child // *Obstet Gynecol Surv*. — 1998. — Vol. 53. — P. 450–455.
21. Pinette M.G., Pan Y.Q., Oppenheim D., Pinette S.G., Blackstone J. Bilateral inferior petrosal sinus corticotropin sampling with corticotropin-releasing hormone stimulation in a pregnant patient with Cushing's syndrome // *Am J Obstet Gynecol*. — 1994. — Vol. 171. — P. 563–564.
22. Biller B. M. K., Grossman A. B., Stewart P. M., Melmed S. et al. Treatment of Adrenocorticotropic-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement J // *Clin Endocrinol Metab*. — 2010. — Vol. 93. — P. 2454–2462.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Т.Л. Каронова

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»,
Санкт-Петербург, Россия*

*ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет
им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия*

Каронова Татьяна Леонидовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эндокринологии с группой нейроэндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ассистент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт Петербург, Россия, 197341. E-mail: karonova@mail.ru (Каронова Татьяна Леонидовна).

Резюме

Данный обзор посвящен анализу перспективных медикаментозных методов лечения больных с аденомами гипофиза.

Ключевые слова: аденома гипофиза, сложные молекулы, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназных рецепторов, блокаторы рецепторов гормона роста.

NEW OPPORTUNITIES IN PITUITARY ADENOMA TREATMENT

T.L. Karonova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

I.P.Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: karonova@mail.ru (Tatiana L. Karonova — PhD, senior researcher of clinical endocrinological laboratory).

Abstract

This review summarized information regarding new medical treatment of pituitary adenomas

Key words: pituitary adenoma, chimeric molecules, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, inhibitor of growth hormone receptors.

Статья поступила в редакцию 02.05.2013, принята к печати 12.05.13.

Как известно, препараты группы аналогов соматостатина и агонистов допамина играют важную роль в лечении больных с аденомой гипофиза [1–6]. Однако, даже при использовании максимальных доз этих препаратов, часть больных остается резистентной к проводимой терапии. В связи с этим в последние годы активно проводится поиск новых

препаратов, способных не только подавлять синтез гормонов гипофиза, способствовать уменьшению размеров опухоли, но и приводить к ремиссии заболевания.

Как известно, аналоги соматостатина (АСС) и агонисты допамина (АД) осуществляют свой эффект опосредованно через G-белок связанные

рецепторы, располагающиеся на поверхности как здоровых, так и опухолевых клеток гипофиза: это соматостатиновые рецепторы (ССР) 1,2,3 и 5 типов [1, 7, 8] и допаминовые рецепторы (ДР) 2 типа [9]. Считается, что соматостатиновые рецепторы 4 типа и ДР 1 типа не характерны для клеток передней доли гипофиза, и их роль в патогенезе развития опухолей остается до конца не изученной [9, 10]. Необходимо отметить, что ССР и ДР₂ типа имеют несколько изоформ: ССР_{2А} и ССР_{2В} подтипы и длинную и короткую изоформы ДР₂ [8, 9]. Если ССР_{2В} типа не представлены у людей, то длинная и короткая изоформы ДР₂ типа могут быть экспрессированы в клетках гипофиза в равной степени и их количество во многом обуславливает различия в ответе на терапию АД.

В последние годы установлено, что активация ССР приводит к снижению секреции большого количества гормонов передней доли гипофиза, включая гормон роста, пролактин, адренокортикотропный и тиреотропный гормоны. Однако, эффект самого соматостатина и его аналогов этим не ограничивается и может проявляться в регуляции клеточного роста и скорости апоптоза. В тоже время, допаминовые рецепторы 2 типа в клетках мозга опосредуют эффекты допамина в контроле над движением, поведением и продукцией пролактина, а также вовлекаются в механизмы регуляции клеточной пролиферации и апоптоза. Понимание молекулярных механизмов и современные методы визуализации позволили доказать экспрессию ССР и ДР у больных с различными вариантами аденом передней доли гипофиза [11–16]. Так, у пациентов с опухолями, продуцирующими только гормон роста (ГР) или в комбинации с пролактином были обнаружены практически все подтипы ССР (1,2,3,5), а также ДР₂ типа. У больных с пролактиномами были найдены ССР_{1,5} типа, ДР₂ типа, и реже описаны ССР₂ типа [17, 11, 18, 19]. Установлено, что для болезни Кушинга, характерны экспрессия ССР₅ типа и ДР₂ типа, в то время как ССР₂ типа в сочетании с ССР_{1,3} типов у таких больных представлены значительно реже [12, 20]. Достаточное количество ССР_{1,2,5} типов были обнаружены и у больных с тиреотропиномами, в то время как, количество ДР₂ типа у этих пациентов было очень невелико [11, 12, 21]. В тоже время, при гормонально неактивных аденомах, включая гонадотропиномы и опухоли, продуцирующие альфа-субъединицы, в большинстве случаев имели место ССР₃ типа и реже — ССР_{1,2} типов [22, 14].

Таким образом, становится очевидным, что препараты АСС и АД показаны для лечения аденом различного генеза, однако, на основании неодно-

родности пула экспрессированных рецепторов в том или ином случае, можно предвидеть различия эффекта от проводимой терапии. Известно, что применение АД у больных с пролактиномами оказывается эффективным более чем в 90 % случаев [23]. Аналоги соматостатина, октреотид и ланреотид, способны контролировать около 80 % ТТГ продуцирующих аденом и только около 60 % аденом, продуцирующих гормон роста [24]. Назначение же АСС и АД при лечении гормонально неактивных аденом гипофиза осуществляет медикаментозный контроль за ростом аденом всего в 20 % случаев, [5], однако, их использование нередко ассоциировано с уменьшением объема и роста опухолевых масс [20].

Необходимо отметить, что наиболее выраженный клинический эффект при лечении больных с аденомами гипофиза наблюдается при использовании комбинации АСС и АД [4]. Однако, даже в случае комбинированной терапии, часть пациентов остается нечувствительной к проводимой терапии. Попытка повышения эффективности, улучшения переносимости и, возможно, уменьшения стоимости лечения привела к открытию дуспецифичных молекул, агонистов обоих видов рецепторов — ССР и ДР [25, 16].

Одним из первых препаратов, способных связываться с ССР и ДР стал ВІМ-23А387, тропный к ССР₂ типа и ДР₂ типа и ВІМ-23А760 — тропный к ССР_{2,5} типов и ДР₂ типа. [26]. Результаты первых клинических исследований, проведенных в 2002 г., с применением этих молекул *in vitro* для лечения резистентных к октреотиду соматотропином, показали более выраженное снижение уровня гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-I (ИФР-I) и пролактина крови при меньшей дозировке препарата по сравнению с использованием АСС и АД, как по отдельности, так и в комбинации [26]. Выявленные особенности препаратов были связаны с отличительными характеристиками сложных молекул, к числу которых относились их фармакокинетические свойства и длительный период стабильности.

К настоящему времени наибольший опыт по применению данных препаратов, получивших название «допастатины», накоплен при лечении гормонально неактивных аденом, на долю которых приходится около 30 % всех образований гипофиза [27–29]. Обычно данные опухоли отличаются медленным ростом, в связи с чем они диагностируются довольно поздно — на стадии макроаденом, и их наличие сопровождается появлением клинических симптомов в виде головных болей, сужения полей зрения в результате сдавления перекреста зритель-

ных нервов и клиникой гипопитуитаризма. Нередко для этих опухолей характерен инвазивный рост с прорастанием в кавернозные синусы, в связи с чем хирургическое вмешательство, как терапия первой линии, в 40–52 % случаев оказывается неэффективным и в дальнейшем сопровождается прогрессированием роста опухоли [30, 31]. Считается, что использование у таких больных препаратов группы АСС (октреотида) способно привести к уменьшению размеров образования только лишь у 20 % больных [32], в то время, как использование АД (каберголина) может быть эффективно в 90 % случаев [33]. Применение же в данной ситуации препаратов двойного действия в большей степени помогает контролировать клеточный рост опухоли, чем терапия аналогами соматостатина и агонистами дофамина по отдельности. Так, результаты исследования, где были включены 38 больных с макроаденомой передней доли гипофиза, показали высокую аффинность препарата ВМ-23А760 (Biomeasure INC./IPSEN, США) к ССР₂ типа, низкую аффинность к ССР₅ типа и отсутствие таковой к ССР₃ типа. Также, при терапии ВМ-23А760, по сравнению с применением АСС, наблюдалась высокая, подобно каберголину, аффинность к ДР₂, в то время как выраженность эффекта в меньшей степени зависела от дозы препарата. Вместе с тем, исследования на выделенной культуре клеток, полученной от больных с аденомой гипофиза показали, что у части пациентов (менее 40 % случаев) отсутствует уменьшение клеточной пролиферации в ответ на применение гибридных молекул. При анализе этих данных было отмечено, что отсутствие эффекта было характерно в основном для лиц с высокой экспрессией ДР₂ типа по сравнению с таковыми, ответившими на лечение, и не зависело от экспрессии ССР [29].

Наличие ССР и ДР в клетках опухолей внегипофизарной локализации (карцинома легких, феохромоцитомы, нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и другие) дало предпосылки к изучению эффективности и безопасности терапии «допастатинами» при этих заболеваниях. Результаты некоторых исследований показали, что при опухолях таких локализаций, клинические эффекты отличаются от данных, полученных у больных с аденомами гипофиза и, эти различия в основном связаны и со степенью экспрессии рецепторов и с типом самих опухолевых клеток [34–36].

Таким образом, применение сложных молекул в клинической практике в настоящее время открывает возможности не только в лечении больных с аденомами гипофиза, но и нейроэндокринными опухолями других локализаций.

Исследования последних лет показали, что гормонально неактивные опухоли гипофиза на поверхности клеток в большом количестве могут экспрессировать не только ССР и ДР, а также фолатные рецепторы — α (ФРа), связывающиеся с фолиевой кислотой и обеспечивающие ее повышенный захват и поступление в цитоплазму клетки. Считается, что фолатный путь играет важную роль в активации роста опухолевых клеток и к настоящему времени представляет собой научный интерес, как возможная точка приложения для специфической терапии [37, 38]. Использование в клинической практике неинвазивных методов визуализации этих рецепторов, позволили прогнозировать степень агрессивности опухолей и обосновать применение таргетной терапии [39, 40]. Возможность использования средств, блокирующих ФРа появилась с момента создания специфических моноклональных антител (мАТ). Обзор данных за 2011 г. показал, что FDA (Food Drug Administration, США) одобрила 25 препаратов из группы мАТ для больных онкологического профиля. К их числу можно отнести препарат Фарлетузумаб — иммуноглобулин G подтипа 1 kappa (IgG1/к). По результатам исследований *in vitro* и *in vivo* Фарлетузумаб показал себя супрессором ФР1-зависимого клеточного роста в ткани яичников [41, 42], после чего стал применяться в исследованиях для лечения больных с раком данной локализации [43]. Наличие ФРа в ткани гипофиза позволило в 2010 г. зарегистрировать первое клиническое исследование с использованием Фарлетузумаба для лечения больных с гормонально неактивными аденомами гипофиза [44]. Однако, результатов, позволяющих говорить о его эффективности и безопасности в этой популяции до настоящего времени еще не получено. Необходимо отметить тот факт, что применение мАТ в онкологии, является наиболее современным медикаментозным видом лечения, позволяющим не только стабилизировать размер опухолевого очага, но и контролировать его васкуляризацию, что дает возможность уменьшения риска метастазирования на фоне применения данного препарата.

Однако, современная терапия опухолевых заболеваний в настоящее время не ограничивается только мАТ. Имеется еще ряд перспективных направлений — и одним из которых является использование протеинкиназных ингибиторов. К ним относится ингибитор тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста (ERFR), вовлеченных в активацию PI3K/Act-m/TOR пути, регулирующего клеточную пролиферацию, выживание, дифференцировку, миграцию и ангиогенез [45]. В семейство рецепторов эпидермального

фактора роста входят 4 рецептора: ERF/HER1/ Erb1, HER2/Erb2, HER3/Erb3, HER4/Erb4, в разной степени экспрессированные на опухолевых клетках различного генеза. Доказано, что Erb1 и Erb2 играют важную роль в онкогенной активности, и их аномально высокая концентрация наблюдается в большинстве эпителиальных опухолей, что в свою очередь ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и следовательно неблагоприятным прогнозом [46]. Применение препаратов — ингибиторов тирозинкиназных рецепторов, особенно двойного действия, к которым относится Лепатиниб и эффект которого проявляется в нарушении передачи сигнала внутрь клетки и снижении активности опухолей посредством ингибирования ERF [46]. Использование данного препарата в лечении больных с распространенным раком молочных желез показало не только отсутствие влияния на здоровые ткани, но и его преимущества перед использованием моноклональных АТ [47, 48]. Как известно, для аденома гипофиза характерна высокая концентрация тирозинкиназных рецепторов, что делает возможным использование данного класса препаратов для лечения этих эндокринных больных. По данным clinicaltrials.gov с 2009 г. начато исследование Лепатиниба у больных с гормонально неактивными аденома гипофиза, резистентными к другому виду лечения [44].

Применение таргетной терапии при опухолях гипофиза (двойные молекулы, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназных рецепторов) хоть и отличается высокой специфичностью и эффективностью, но в настоящее время является только перспективой и мало доступно в повседневной клинической практике. Тем не менее, проблема низкого ответа больных с опухолями гипофиза на лечение может быть уже решена в настоящее время. Это возможно, благодаря использованию антагонистов рецепторов гормона роста — пегвисоманта, который в 2003 г. был одобрен FDA для лечения больных акромегалией, резистентных к хирургическому/лучевому и медикаментозному лечению или для больных, которым проведение данного лечения невозможно. В настоящее время из имеющихся 103 исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности лечения акромегалии, 18 приходится именно на изучение пегвисоманта [44], который представляет собой аналог модифицированной молекулы ГР, где замена глицина в 120 позиции привела к появлению у молекулы свойств антагониста. Последующая замена 8 аминокислот позволила не только увеличить аффинность препарата к рецепторам ГР,

но и удлинить период полужизни с 15 минут до 72 часов [49]. Концентрация пегвисоманта в крови после его введения в 100–1000 раз выше, чем эндогенного ГР, что объясняет конкурентное связывание с рецепторами. В отличие от имеющихся аналогов соматостатина, особенностью пегвисоманта является не только повышение уровня ГР на фоне лечения, но и его дозозависимый и тканеспецифичный эффект. Считается, что жировая и мышечная ткань, почки чувствительны даже к малой концентрации препарата в крови, в то время как в печени только при высокой его концентрации наблюдается лишь незначительное снижение продукции ИФР-I [50]. Полагают, что нормализация концентрации ИФР-I на фоне терапии, в большей степени связана с развитием периферического дефицита гормона роста, а не со снижением его продукции в печени [51]. Наблюдающиеся периферическая недостаточность ГР, уменьшение липолиза и параллельное увеличение количества интраабдоминального жира, легли в основу появления понятия «внепеченочной акромегалии» [50]. Результаты проведенных исследований показали, что снижение концентрации ИФР-I наблюдается в 90–97 % случаев при использовании максимальных ежедневных пегвисоманта или его средних недельных доз [52]. Сравнение терапевтического эффекта с октреотидом LAR у 152 больных акромегалией показало, что несмотря на нормализацию показателей ИФР-I в обеих группах, терапия пегвисоманом была более эффективна у пациентов с исходно более высоким уровнем ИФР-I [3]. Однако, результаты 5-летнего применения аналога рецепторов ГР в исследовании Acrostudy продемонстрировали, что при длительном лечении нормализация уровня ИФР-I наблюдалась лишь у 60–70 % больных. Эксперты полагают, что эти данные свидетельствуют о более реальных возможностях препарата при лечении больных акромегалией [53, 54].

Таким образом, как видно из представленных данных, аналоги соматостатина и агонисты допамина на сегодняшний день перестали быть единственной возможностью медикаментозного лечения больных с опухолями гипофиза. Появление антагонистов рецепторов гормона роста, создание сложных молекул, способных одновременно взаимодействовать с соматостатиновыми и допаминовыми рецепторами, а также расширение показаний для использования моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназных рецепторов дает основание говорить о существовании новых возможностей и перспектив лечения нейроэндокринных заболеваний.

Литература

1. Ben-Jonathan N & Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor // *Endocrine Reviews*. — 2001. — Vol. 22. — P. 724–7638.
2. Ben-Shlomo A & Melmed S. Pasireotide: a somatostatin analog for the potential treatment of acromegaly, neuroendocrine tumors and Cushing's disease // *Drugs*. — 2007. — Vol. 10. — P. 885–895.
3. Chigo E., Biller BMK., Colao AM. et al. Compassion of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy // *Journal of Endocrinological Investigation*. — 2009. — Vol. 32, № 11. — P. 924–933.
4. Colao A., Filippella M., Pivonello R. et al. Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine agonists in the treatment of pituitary tumours // *European Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 156. — P. 57–63.
5. Colao A, Di Somma C, Pivonello R. et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas // *Endocrine-Related Cancer*. — 2008. — Vol. 15. — P. 905–915.
6. Cozzi R., Montini M., Attanasio R. et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2006. — Vol. 91. — P. 1397–1403.
7. Guillemin R. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors // *Journal of Endocrinology*. — 2005. — Vol. 184. — P. 11–28.
8. Hofland L.J. & Lamberts S.W. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors // *Annals of Oncology*. — 2001. — Vol. 12. — P. 31–S36.
9. Missale C., Nash S.R., Robinson S.W. et al. Dopamine receptors: from structure to function // *Physiological Reviews*. — 1998. — Vol. 78. — P. 189–225.
10. Pivonello R., Matrone C., Filippella M. et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2004. — Vol. 89. — P. 1674–1683.
11. Panetta R & Patel Y.C. Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors // *Life Sciences*. — 1995. — Vol. 56. — P. 333–342.
12. Stefanescu L., Kovacs K., Horvath E. et al. Dopamine D2 receptor gene expression in human adenohypophysial adenomas // *Endocrine*. — 2001. — Vol. 14. — P. 329–336.
13. Zatelli M.C., Piccin D., Tagliati F. et al. Dopamine receptor subtype 2 and somatostatin receptor subtype 5 expression influences somatostatin analogs effects on human somatotroph pituitary adenomas in vitro // *Journal of Molecular Endocrinology*. — 2005. — Vol. 35. — P. 333–341.
14. Taboada G.F., Luque R.M., Bastos W. et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas // *European Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 156. — P. 65–74.
15. Ferone D., de Herder W.W., Pivonello R. et al. Correlation of in vitro and in vivo somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2008. — Vol. 93. — P. 1412–1417.
16. Saveanu A., Jaquet P., Brue T. & Barlier A. Relevance of coexpression of somatostatin and dopamine D2 receptors in pituitary adenomas // *Molecular and Cellular Endocrinology*. — 2008. — Vol. 286. — P. 206–213.
17. Miller G.M., Alexander J.M., Bikkal H.A. et al. Somatostatin receptor subtype gene expression in pituitary adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1995. — Vol. 80. — P. 1386–1392.
18. Saveanu A., Gunz G., Dufour H. et al. BIM-23244, a somatostatin receptor subtype 2 — and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2001. — Vol. 86. — P. 140–145.
19. Fusco A., Gunz G., Jaquet P., Dufour H. et al. Somatostatinergic ligands in dopaminesensitive or — resistant prolactinomas // *European Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 158. — P. 595–603.
20. Pivonello R., Ferone D., de Herder W.W. et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2004. — Vol. 89. — P. 2452–2462.
21. Saveanu A. & Jaquet P. Somatostatin-dopamine ligands in the treatment of pituitary adenomas // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. — 2008. — (Epub ahead of print).
22. Zatelli M.C., Piccin D., Bottoni A. Evidence for differential effects of selective somatostatin receptor subtype agonists on alpha-subunit and chromogranin a secretion and on cell viability in human nonfunctioning pituitary adenomas in vitro // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2004. — Vol. 89. — P. 5181–5188.
23. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G. & Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // *Endocrine Reviews*. — 2006. — Vol. 27. — P. 485–534.
24. Fredstorp L., Kutz K. & Werner S. Treatment with octreotide and bromocriptine in patients with acromegaly: an open pharmacodynamics interaction study // *Clinical Endocrinology*. — 1994. — Vol. 41, № 1. — P. 103–108.
25. Ferone D., Pivonello R., Resmini E. et al. Preclinical and clinical experiences with the role of dopamine receptors in the treatment of pituitary adenomas // *European Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 156. — P. 37–43.
26. Saveanu A., Gunz G., Guillen S. et al. Somatostatin and dopamine-somatostatin multiple ligands directed towards somatostatin and dopamine receptors in pituitary adenomas // *Neuroendocrinology*. — 2006. — Vol. 83. — P. 258–263.
27. Gruszka A., Kunert-Radek J., Radek A. et al. The effect of selective sst1, sst2, sst5 somatostatin receptors agonists, a somatostatin/dopamine (SST/DA) chimera and bromocriptine on the 'clinically nonfunctioning' pituitary

adenomas in vitro // *Life Science*. — 2006. — Vol. 78. — P. 689–693.

28. *Ferone D., Saveanu A., Culler M.D. et al.* Novel chimeric somatostatin analogs: facts and perspectives // *European Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 156. — P. 23–28.

29. *Florio T., Barbieri F., Spaziante R. et al.* Efficacy of a dopamine-somatostatin chimeric molecule, BIM — 23A760, in the control of cell growth from primary cultures of human non-functioning pituitary adenomas: a multi-center study // *Endocrine-Related Cancer*. — 2008. — Vol. 15. — P. 583–596.

30. *Comtois R., Beaugard H., Somma M. et al.* The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas // *Cancer*. — 1991. — Vol. 68. — P. 860–866.

31. *Ferrante E., Ferraroni M., Castrignano T. et al.* Non-functioning pituitary adenoma management of pituitary tumors // *European Journal of Endocrinology*. — 2006. — Vol. 155. — P. 823–829.

32. *Warnet A., Harris AG., Renard E. et al.* A prospective multicenter trial of octreotide in 24 patients with visual defects caused by nonfunctioning and gonadotropin-secreting pituitary adenomas // *French Multicenter Octreotide Study Grup. Neurosurgery*. — 1997. — Vol. 41. — P.786 — 796.

33. *Greenman Y., Torjman K., Osher E. et al.* Posoperstive treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonist decreases tumour remnant growth// *Clinical Endocrinology*. — 2005. — Vol. 63. — P. 39–44.

34. *Ferone D., Arvigo M., Semino C. et al.* Somatostatin and dopamine receptor expression in lung carcinoma cells and effects of chimeric somatostatin-dopamine molecules on cell proliferation// *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. — 2005. — Vol. 289. — P. 1044–1050.

35. *Pasquali D., Rossi V., Conzo G. et al.* Effects of somatostatin analog SOM230 on cell proliferation, apoptosis, and catecholamine levels in cultured pheochromocytoma cells // *Journal of Molecular Endocrinology*. — 2008. — Vol. 40. — P. 263–271.

36. *Kidd M., Drozdov I., Joseph R. et al.* Differential cytotoxicity of novel somatostatin and dopamine chimeric compounds on bronchopulmonary an small intestinal neuroendocrine tumor cell lines // *Cancer*. — 2008. — Vol. 113. — P. 690–700.

37. *Matherly L.H., Hou Z., Deng Y.* Human reduced folate carrier: translation of basic biology to cancer etiology and therapy // *Cancer Metastasis Rev*. — 2007. — Vol. 26. — P. 111–128.

38. *Elnakat H, Ratnam M.* Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: implications in targeted therapy // *Adv Drug Deliv Rev*. — 2004. — Vol. 56. — P. 1067–84.

39. *Evans C.O., Yao C., Laborde D., Oyesiku N.M.* Folate receptor expression in pituitary adenomas cellular and molecular analysis // *Vitam Horm*. — 2008. — Vol. 79. — P. 235–266.

40. *Galt J.R., Halkar R.K., Evans C.-O. et al.* In Vivo Assay of Folate Receptors in Nonfunctional Pituitary Adenomas with 99mTc-Folate SPECT/CT // *J Nucl Med*. — 2010. — Vol. 51. — P. 1716–1723.

41. *Ebel W., Routhier E.L., Foley B. et al.* Preclinical evaluation of MORAb-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha // *Cancer Immun*. — 2007. — Vol. 7. — P. 6.

42. *Smith-Jones P.M., Pandit-Taskar N., Cao W. et al.* Preclinical radioimmunotargeting of folate receptor alpha using the monoclonal antibody conjugate DOTA-MORAB-003 // *Nucl Med Biol*. — 2008. — Vol. 35. — P. 343–51.

43. *Reichert J.M.*, Antibody-based therapeutics to watch in 2011 // *Landes Bioscience*.-2011. — Vol. 3, № 1. P. 76–99.

44. *Alatay G., Cardoso F., Awada A et al.* Novel therapeutic strategies the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer // *Ann Oncol*. — 2003. — Vol. 14. — P. 1346–1363.

45. *Yarden Y.* The EGFR family and its ligands in human cancer: signaling mechanism and therapeutic opportunities // *Eur J Cancer*. — 2000. — Vol. 37(suppl 4). — S3–S8.

46. *Wood E.R., Truesdale A.T., McDonald O.B. et al.* A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells // *Cancer Res*. — 2004. — Vol. 64. — P. 6652–6659.

47. *Rusnak D.W., Affeck K., Cockerill S.G. et al.* The characterization of novel, dual ErbB-2/EGFR tyrosine kinase inhibitors: potential therapy for cancer // *Cancer Res*. — 2001. — Vol. 61. — P. 7196–7203.

48. *Kopchick J.J.* Discovery and development of new class of drug: GH anagonist // *Journal of Endocrinological Investigation*. — 2003. — Vol. 26, № 10. — P. 16–26.

49. *Negggers S.J., Kopchick JJ., Jorgensen J.O.L., Van Der Lely.* Hypotesis: extra-hepatic acromegaly: a new paradigm? // *European Journal of Endocrinology*. — 2011. — Vol. 164, № 1. — P. 11–16.

50. *Muller A.F., Janssen J.A., Hofland L.J. et al.* Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance // *Journal of Endocrinology and Metabolism*. — 2001. — Vol. 86, № 2. — P. 590–593.

51. *Biller B.M.K., Colao A.M., Petersenn S., Bonert V.S., Boscaro M.* // *BMC Endocrine Disorders*.-2010.-10:10 (<http://www.biomedicalcenral.com/1472-6823/10/10>).

52. *Luger A., Feldt-Rasmussen U., Abs R. et al.* Lessons learned from 15 years KIMS and 5 years of ACROSTADY // *Hormone research in Paediatrics*. — 2011. — Vol. 76, S.1. — P. 33–38.

53. *Trainer P.J.* ACROSTUDY: the first 5 years // *European Journal of Endocrinology*. — 2009. — Vol. 161. — P. 19–24.

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ, РЕГУЛЯТОРОВ ПУТЕЙ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ КЛЕТОЧНУЮ ПРОЛИФЕРАЦИЮ И АПОПТОЗ ПРИ ЛЕЙКОЗЕ

К.В. Богданов, А.Ю. Зарицкий

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Богданов Константин Викторович — ведущий научный сотрудник, НИЛ онкогематологии, НИИ гематологии;
Зарицкий Андрей Юрьевич — профессор, директор НИИ гематологии.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: kvbogdanov@yandex.ru (Богданов К.В.)

Резюме

В настоящее время молекулярным факторам, которые могли бы выступать в качестве мишеней-регуляторов клеточной пролиферации и апоптоза при лейкозах уделяется повышенное внимание. Анализ данных, опубликованных разными группами исследователей сравнительно недавно, показывает, что некоторые из этих факторов могут вовлекаться в модуляцию сигнальной трансдукции, приводить к индукции клеточной пролиферации и способствовать развитию лекарственной устойчивости у больных лейкозом. Участие факторов комплекса PARP: Spt16, SSRP1, PARP1 и опухолевых супрессоров PTEN, p73α в модуляции путей сигнальной трансдукции, контролирующей клеточный рост и апоптоз при некоторых вариантах лейкоза, представляется наиболее перспективным.

Ключевые слова: пролиферация, апоптоз, регуляция, факторы комплекса PARP, опухолевые супрессоры, PTEN, p73α.

SEARCH OF MOLECULAR TARGETS, THE REGULATORS OF SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAYS SUPERVISING A CELLULAR PROLIFERATION AND APOPTOSIS IN LEUKEMIA

K. V. Bogdanov, A. Y. Zaritskey

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: kvbogdanov@yandex.ru (Konstantin V. Bogdanov — senior researcher of oncohematology department, Institute of hematology).

Abstract

Over the past decade, special attention has been paid to molecular factors which could play a role in regulation of cell proliferation and apoptosis. Review and analysis of published data show that some of the factors can be involved in modulation of signal transduction, leading to induction of cell proliferation and development of drug resistance in leukemia patients. Finally, tumor suppressors PTEN, p73α and components of PARP complex (Spt16, SSRP1, PARP-1) are most promising molecular targets for supervising cell growth and apoptosis in some types of leukemia.

Key words: cell proliferation, apoptosis, regulation, PARP complex, tumor suppressors, PTEN, p73α.

Статья поступила в редакцию 02.03.2013, принята к печати 02.04.2013.

Введение

Ранее уже предпринимались попытки поиска молекулярных факторов, регулирующих клеточную пролиферацию и апоптоз при лейкозе, которые могли бы выступать в качестве дополнительных маркеров для оценки риска развития рецидивов и прогрессии онкогематологических заболеваний. Однако, в большинстве экспериментальных работ, результаты исследований в отношении участия этих факторов в регуляции клеточного роста или апоптоза были получены для одних клеточных культур больных лейкозом, но не подтверждались для других клеточных культур. Кроме того, результаты экспериментов, полученные в отношении таких мишеней-регуляторов одними исследователями, не согласовались с результатами работ других исследователей. Таким образом, цель настоящей работы состояла в проведении поиска наиболее перспективных мишеней, факторов, участвующих в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза при лейкозе на основе сравнения результатов экспериментов, опубликованных разными группами исследователей, включая собственные.

Известно, что AF15q14 участвует в образовании реципрокной хромосомной транслокации t(11;15)(q23;q14), сливаясь с геном MLL при некоторых формах острого лейкоза, а именно ОЛЛ (ALL-T), ОМЛ (AML-M4) и ОМЛ (AML-M2) [1–3]. Некоторые исследователи склонны рассматривать AF15q14/Blinkin в качестве онкогена. Это объясняется несколькими причинами. Во-первых, из-за выявления повышенной экспрессии mRNA af15q14-ml1 у некоторых больных острым лейкозом, и mRNA d40 или белка D40/AF15q14 у больных раком легкого [2, 4]. Во-вторых, было показано, что экспериментально вызванное снижение экспрессии AF15q14 в клетках HeLa с помощью РНК интерференции (Blinkin/AF15q14 RNAi) способствует ускорению митоза, вследствие нарушения функции контрольных точек веретена деления [5, 6]. Это приводит к потере связи между микротрубочками и кинетохорами, неправильному расположению хромосом на метафазной пластинке и развитию анеуплоидии. Известно, что во взаимодействие с микротрубочками веретена деления во время митоза в клетках HeLa и контролирование правильного расположения хромосом в метафазе вовлекаются не только кинетохорные белки, включая AF15q14, но и субъединицы комплекса FACT (Spt16 и SSRP1) [7, 8]. Недавно, было показано, что кинетохорный белок AF15q14 взаимодействует с Spt16/Supt16h субъединицей комплекса FACT (фактор, повышающий транскрипцию хроматина) в эмбриональной клеточной линии человека *in vivo* [9]. Результатом

такого типа взаимодействия может быть регуляция транскрипции и/или клеточной пролиферации. Ранее уже было обнаружено, что белок Spt16 может модулировать транскрипционную активность, например, миокардин-связанного фактора MKL1/MRTF1, взаимодействуя с ним [10]. Следует отметить, что повышенная экспрессия MKL1/MRTF1 вовлекается в дифференцировку мезенхимных стволовых клеток (МСК) в гладко-мышечные стволовые клетки сосудов и способствует обновлению клеток сосудистой стенки у мышей [11, 12].

Результаты и обсуждение

Белок Spt16/FACT140 является субъединицей комплекса FACT человека, выступает в качестве шаперона нуклеосомной ДНК и участвует в регуляции транскрипции хроматина [13]. Связываясь с гистоновыми белками H2A-H2B нуклеосомы, Spt16 временно ослабляет связь между нуклеосомой и ДНК, облегчая, тем самым, присоединение RNA pol II, и иницируя транскрипцию. По окончании этого процесса, связь между нуклеосомами и ДНК восстанавливается. Недавно, повышенная экспрессия белков Spt16 и SSRP1 была обнаружена в стромальных недифференцированных клетках меристемы растений *A. Thaliana*, преимущественно в области эухроматина, где наблюдается активный клеточный рост [14]. Также, повышенная экспрессия этих двух белков была выявлена в недифференцированных клетках костного мозга человека и мыши [15]. Полагают, что Spt16 вовлекается в регуляцию клеточной пролиферации, однако, роль в клеточной дифференцировке не исключается. Так, недавно было обнаружено, что дефицит гена Spt16 (-/-) у нокаутных *Zebrafish* вызывает ингибирование эритропоэза [16]. С другой стороны, было показано, что обработка эритроидной клеточной линии K562 большого хроническим миелолейкозом (ХМЛ) гливеком или продуктом РНК интерференции (siRNA p210 bcr-abl), приводит к снижению экспрессии mRNA Spt16/Supt16h в 3.9 и 4.3 раза, соответственно [17]. Это позволяет рассматривать Spt16 в качестве одной из мишеней тирозин-киназы c-abl.

Кроме регуляции транскрипции, Spt16 вовлекается в регуляцию репликации, взаимодействуя с ДНК полимеразой- α [18]. Также, Spt16 участвует в регуляции репарации ДНК, включая репарацию двухцепочечных разрывов (dsbs) ДНК по пути альтернативного негомологичного соединения концевых участков ДНК (NHEJ) в составе белкового комплекса PARP [19]. Следует отметить, что именно этот тип негомологичной репарации ДНК является преобладающим при ХМЛ [20]. Недавно, на основе использования методов спектрометри-

ческого анализа и ионно-обменной хроматографии, было показано, что комплекс PARP в клетках HeLa состоит из следующих компонентов: Spt16/SSRP1, DNA-ПК (протеин-киназы), субъединиц Ku70/Ku80 и PARP-1 [21, 22]. В настоящее время деградированный белок PARP-1 рассматривают в качестве маркера инициации апоптоза. Известно, что опухолевые клетки, вставшие на путь апоптотической гибели, характеризуются появлением каспаз-рестрицированной формы белка PARP-1 с молекулярной массой 89кДа, что также было выявлено при ХЛЛ [23]. Кроме того, повышенная экспрессия mRNA *parp-1*, может быть обнаружена в моноклеарных клетках костного мозга у 50 % ($n = 6/11$) больных ХМЛ, устойчивых к гливеку, и у всех исследованных больных, находящихся в фазе бластного криза [20]. Таким образом, при ХМЛ повышенная экспрессия PARP-1 может быть связана с задержкой апоптоза, тогда как при ХЛЛ, пониженная экспрессия PARP-1, как полагают, вовлекается в развитие устойчивости к апоптотической гибели [23]. По-видимому, экспрессия PARP-1, приводящая к развитию апоптоза в опухолевых клетках, регулируется разными путями сигнальной трансдукции при ХМЛ и ХЛЛ, причем выбор пути между про- и антиапоптозом окончательно определяется генотипом лейкозной клетки или типом PARP-белковых взаимодействий в клетке. Именно по этой причине, изучение мишеней белка PARP-1 представляет особый интерес. В настоящее время известно, что белок PARP-1 может взаимодействовать с Spt16 и способствовать его модификации или рибозилированию, что ингибирует фосфорилирование гистоновых белков, в частности, H2A. Это приводит к изменению нуклеосомно-связывающей функции FACT (Spt16/SSRP1), торможению гистоновому обмену H2A-H2AX и сдерживанию репарации dsbs [19]. Напротив, при отсутствии PARP-1, Spt16 активирует фосфорилирование аминокислотного остатка S139 гистона H2AX при участии DNA-ПК. Такая модификация является сигналом для привлечения к поврежденному участку ДНК факторов иницирующих репарацию. Поддержание баланса между активированием и ингибированием фосфорилирования гистона H2A является важным шагом на пути правильной репарации ДНК, включая репарацию dsbs. Его нарушение может приводить в нормальных клетках к апоптозу, а в опухолевых клетках, напротив, стимулировать возникновение делеций и хромосомных транслокаций. Таким образом, индукция апоптоза в опухолевых клетках является важным показателем эффективности терапии онкологических заболеваний, включая онкогематологические.

Трансплантация мезенхимных стволовых клеток (МСК) онкогематологическим больным, приводящая к развитию апоптоза в опухолевых клетках, широко обсуждается в настоящее время. В некоторых случаях, трансплантация МСК может приводить к задержке апоптоза и даже возникновению устойчивости к препаратам, индуцирующим апоптоз при лейкозе [24]. Поэтому изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе апоптоза и регуляции клеточного роста после трансплантации МСК, представляет несомненный интерес. Как правило, индукция апоптоза в МСК не зависит от опухолевого супрессора p53, что позволяет переключить внимание на альтернативные пути регуляции ответа МСК на повреждения ДНК и апоптоз. Некоторые исследователи показывают, что p73 (гомолог p53) может индуцировать апоптоз в опухолевых клетках, и в особенности тех, которые теряют p53 [25]. Следует отметить, что мутации гена p73 встречаются крайне редко, как у больных лейкозами, так и в МСК. Экспрессия изоформы белка p73 α , как правило, не обнаруживается в МСК из-за гиперметилирования p73. Кроме того, эта экспрессия не может быть активирована под действием химиотерапии из-за химиорезистентности МСК. Также, экспрессия белка p73 не регистрируется в большинстве зрелых миелоидных клеток и незрелых клетках предшественниках CD34⁺ [26]. С другой стороны, согласно данным тех же исследователей, повышенная экспрессия мРНК p73 была обнаружена в клетках периферической крови больных ХМЛ, причем уровень экспрессии был выше у пациентов с бластным кризом. Однако, остается неизвестным, экспрессия какого транскрипта мРНК p73 (изоформы белка) была повышена при ХМЛ. Это имеет особенное значение, так как полная аминокислотная последовательность белка p73 α обладает проапоптотическим эффектом, тогда как его короткая изоформа $\Delta Np73$ оказывает выраженное антиапоптотическое действие [27, 28]. Недавно было показано, что сверхэкспрессия p73 в соматических клетках (нейронах) активирует гены, ответственные за транскрипцию p53, и ингибирует клеточный рост, индуцируя апоптоз [29]. Активация p73 в опухолевых клеточных линиях может также активировать p53-проапоптотические гены: p21, *Bax*, *Mdm2*, *GADD45* и *Cyclin G*, что приводит к гибели клеток благодаря фрагментации ДНК. С другой стороны, экзогенная экспрессия p73 α повышает чувствительность МСК к апоптозу, индуцированному цисплатиной [30]. Это не изменяет уровень эндогенного p53, но повышает экспрессию *Bax*, стимулируя передачу клетке проапоптотического сигнала. Однако, применение цисплатины с

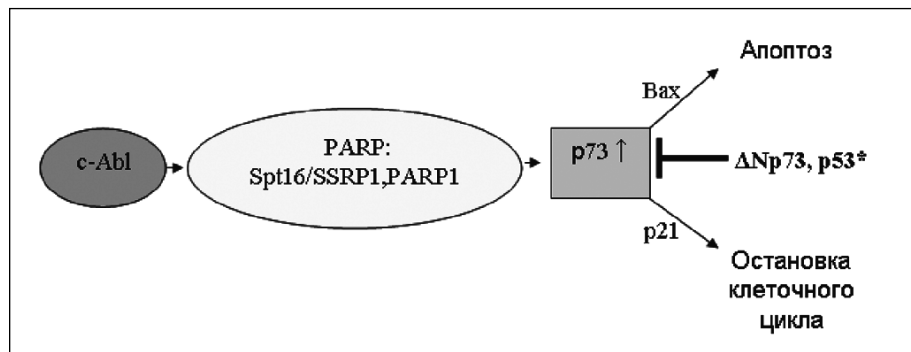


Рисунок. 1. Предполагаемая модель индукции апоптоза в гемопоэтических клетках

Премечание: c-Abl — нерецепторная тирозин киназа; Bax — проапоптотический фактор; PARP — белковый комплекс, включающий белки Spt16, SSRP и PARP1; P73 — опухолевый супрессор (гомолог p53); p21 — регулятор фазы G1 клеточного цикла; p53* — мутированная форма белка p53 и ΔNp73 — изоформа p73 участвуют в ингибировании проапоптотического пути.

целью повышения экспрессии p73α при лейкозе не показано по причине повышенной канцерогенности препарата. С другой стороны, сверхэкспрессия p73α в опухолевых клетках карциномы легких человека H1299 (дефицитной по гену p53) может быть вызвана экзогенной трансфекцией участка последовательности гена, кодирующего одну из субъединиц комплекса FACT (SSRP1). В этом случае SSRP1 взаимодействует с гомологами p53, p63γ и/или p73α, активируя их и p21waf, что вызывает апоптоз и блокирует клеточный рост в фазе G1 клеточного цикла [31]. Вопрос о роли Spt16 во взаимодействии FACT с p73α и регуляции апоптоза после активации p73α требует дополнительного изучения. Недавно было показано, что индукция апоптоза в опухолевых клетках происходит также при участии как p73α, так и фосфатазы PTEN [32]. Причем, оба белка являются факторами активации проапоптотических генов Bax и Puma. Следует также отметить, что снижение экспрессии PTEN способствует развитию плохого прогноза при лейкозе [33, 34].

Таким образом, предварительный анализ результатов, полученных разными исследовательскими группами, включая собственные данные, позволяет рассматривать компоненты комплекса PARP: Spt16, SSRP1, PARP1, а также опухолевые супрессоры PTEN и p73α, как одни из наиболее предпочтительных мишеней, участвующих в контроле клеточного роста и апоптоза (рис. 1). Нарушение функции этих факторов при лейкозе может приводить к развитию генетической нестабильности и прогрессии заболевания. Дополнительные эксперименты помогут прояснить характер взаимоотношения этих факторов в лейкозной клетке и целесообразность их использования в качестве индукторов апоптоза.

Литература

- Hayette S., Tigaud I., Vanier A., et al. AF15q14, a novel partner gene fused to the MLL gene in an acute myeloid leukaemia with a t(11;15)(q23;q14) // *Oncogene*. — 2000. — Vol. 19. — P. 4446–4450.
- Chinwalla V., Chien A., Odero M., et al. A t(11;15) fuses MLL to two different genes, AF15q14 and a novel gene MPFYVE on chromosome 15 // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22. — P. 1400–10.
- Kuefer M.U., Chinwalla V., Zeleznik-Le N.J., et al. Characterization of the MLL partner gene AF15q14 involved in t(11;15)(q23;q14) // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22. — P. 1418–1424.
- Takimoto M., Wei G., Dosaka-Akita H., et al. Frequent expression of new cancer/testis gene D40/AF15q14 in lung cancers of smokers // *Br J Cancer*. — 2002. — Vol. 86. — P. 1757–1762.
- Kiyomitsu T., Obuse C., Yanagida M. Human Blinkin/AF15q14 is required for chromosome alignment and the mitotic checkpoint through direct interaction with Bub1 and BubR1 // *Dev Cell*. — 2007. — Vol. 13. — P. 663–676.
- Lara-Gonzalez P., Scott M.I., Diez M., Sen O., Taylor S.S. BubR1 blocks substrate recruitment to the APC/C in a KEN-box-dependent manner // *J. Cell. Sci.* — 2011. — Vol. 124 — P. 4332–4345.
- Zeng S.X., Li Y, Jin Y, et al. Structure-specific recognition protein 1 facilitates microtubule growth and bundling required for mitosis // *Mol Cell Biol*. — 2010 — Vol. 30. — P. 935–947.
- Chan F.L., Marshall O.J., Saffery R., et al. Active transcription and essential role of RNA polymerase II at the centromere during mitosis // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2012. — Vol. 109. — P. 1979–1984.
- Bogdanov K.V., Takimoto M. Involvement of c-Abl and D40 (AF15Q14/CASC5) proteins in the regulation of cell proliferation and cancer // *Cell and Tissue Biology*. — 2008. — Vol. 2. — P. 354–359
- Kihara T, Kano F, Murata M. Modulation of SRF-dependent gene expression by association of SPT16 with MKL1 // *Exp Cell Res*. — 2008. — Vol. 314. — P. 629–637.

11. Ma L., Wang N., Zhou Z. et al. Transforming growth factor- β 3 induced rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells differentiation into smooth muscle cells by activating Myocardin // *J. Biomedical Science and Engineering*. — 2009. — Vol. 2. — P. 651–655.
12. Minami T., Kuwahara K., Nakagawa Y. et al. Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin is crucial for pathological vascular remodelling in mice // *EMBO J*. — 2012. — Oct 26. — doi. — 10.1038.
13. Belotserkovskaya R., Oh S., Bondarenko V.A. et al. FACT facilitates transcription-dependent nucleosome alteration // *Science*. — 2003. — Vol. 301. — P. 1090–3.
14. Duroux M., Houben A., Růžicka K., et al. The chromatin remodelling complex FACT associates with actively transcribed regions of the Arabidopsis genome // *Plant J*. — 2004. — Vol. 40. — P. 660–671.
15. Garcia H., Fleyshman D., Kolesnikova K. et al. Expression of FACT in mammalian tissues suggests its role in maintaining of undifferentiated state of cells // *Oncotarget*. — 2011. — Vol. 2. — P. 783–796.
16. Bai X., Kim J., Yang Z., Jurynek M.J., et al. TIF1-gamma controls erythroid cell fate by regulating transcription elongation // *Cell*. — 2010. — Vol. 142. — P. 133–143.
17. Zhelev Z., Bakalova R., Ohba H. et al. Suppression of bcr-abl synthesis by siRNAs or tyrosine kinase activity by Glivec alters different oncogenes, apoptotic/antiapoptotic genes and cell proliferation factors (microarray study) // *FEBS Lett*. — 2004. — Vol. 570. — P. 195–204.
18. Wittmeyer J., Formosa T. The *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerase alpha catalytic subunit interacts with Cdc68/Spt16 and with Pob3, a protein similar to an HMGI-like protein // *Mol Cell Biol*. — 1997. — Vol. 17. — P. 4178–4190.
19. Heo K., Kim H., Choi SH, et al. FACT-mediated exchange of histone variant H2AX regulated by phosphorylation of H2AX and ADP-ribosylation of Spt16 // *Mol Cell*. — 2008. — Vol. 30. — P. 86–97.
20. Tobin L.A., Robert C., Rapoport A.P. et al. Targeting abnormal DNA double-strand break repair in tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myeloid leukemias // *Oncogene*. — 2012. — May 28. — doi. 10.1038.
21. Spagnolo L., Barbeau J., Curtin N.J. et al. Visualization of a DNA-PK/PARP1 complex // *Nucleic Acids Res*. — 2012. — Vol. 40. — P. 4168–4177.
22. Huang J.Y., Chen W.H., Chang Y.L., et al. Modulation of nucleosome-binding activity of FACT by poly(ADP-ribosylation) // *Nucleic Acids Res*. — 2006. — Vol. 34. — P. 2398–2407.
23. Bacalini M.G., Tavolaro S., Peragine N. et al. A subset of chronic lymphocytic leukemia patients display reduced levels of PARP1 expression coupled with a defective irradiation-induced apoptosis // *Experimental Hematology*. — 2012. — Vol. 40. — P. 197–206.
24. Kurtova A.V., Balakrishnan K., Chen R., et al. Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance // *Blood*. — 2009. — Vol. 114. — P. 4441–4450.
25. Irwin M.S., Kondo K., Marin M.C. et al. Chemosen-sitivity linked to p73 function // *Cancer Cell*. — 2003. — Vol. 3. — P. 403–410.
26. Peters U.R., Tschan M.P., Kreuzer K.A. et al. Distinct expression patterns of the p53-homologue p73 in malignant and normal hematopoiesis assessed by a novel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay and protein analysis // *Cancer Res*. — 1999. — Vol. 59. — P. 4233–4236.
27. Grob T.J., Novak U., Maise C. et al. Human delta Np73 regulates a dominant negative feedback loop for TAp73 and p53 // *Cell Death Differ*. — 2001. Vol. 8. — P. 1213–1223.
28. Yang A., McKeon F. P63 and P73: P53 mimics, menaces and more // *Nat Rev Mol Cell Biol*. — 2000. — Vol. 3. — P. 199–207.
29. Jiang Y., Lo W., Akhmametyeva E.M., et al. Over-ex-pression of p73beta results in apoptotic death of post-mitotic hNT neurons. *J Neurol Sci*. 2006; 240: 1–6.
30. Liang W., Lu C., Li J., et al. p73alpha regulates the sensitivity of bone marrow mesenchymal stem cells to DNA damage agents // *Toxicology*. — 2010. — Vol. 270. — P. 49–56.
31. Zeng S.X., Dai M.S., Keller D.M. et al. SSRP1 func-tions as a co-activator of the transcriptional activator p63 // *EMBO J*. — 2002. — Vol. 21. — P. 5487–97.
32. Lehman J.A., Waning D.L., Batuello C.N. et al. Induction of apoptotic genes by a p73-phosphatase and tensin homolog (p73-PTEN) protein complex in response to genotoxic stress // *J Biol Chem*. — 2011. — Vol. 286. — P. 36631–36640.
33. de Lavallade H., Finetti P., Carbuccia N., et al. A gene expression signature of primary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // *Leuk Res*. — 2010. — Vol. 34. — P. 254–257.
34. Zou Z.J., Zhang R., Fan L., et al. Low expression level of phosphatase and tensin homolog deleted on chro-mosome ten predicts poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia // *Leuk Lymphoma*. — 2012. — Oct 16. — doi. 10.3109.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА: АГОНИСТЫ ДОФАМИНА

У.А. Цой

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Цой Ульяна Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эндокринологии с группой нейроэндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Институт эндокринологии, пр. Пархоменко д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: utsoi@mail.ru (Цой Ульяна Александровна).

Резюме

Современная стратегия ведения опухолей гипофиза включает хирургическое лечение, медикаментозную и лучевую терапию. В большинстве случаев для достижения терапевтических целей требуется комбинация нескольких методов лечения. Агонисты дофамина — первые препараты, которые были с эффектом применены для медикаментозного лечения опухолей гипофиза. В настоящее время место агонистов дофамина, а именно, каберголина в медикаментозной терапии аденом гипофиза требует уточнения. Несомненно ведущая его роль в лечении пролактином. Также получено большое количество данных об эффективности каберголина у больных с акромегалией. Возможности и показания к назначению каберголина при болезни Кушинга и гормонально-неактивных аденом гипофиза требуют дальнейшего изучения. Согласно данным, полученным на настоящее время, терапия каберголином аденом гипофиза может считаться безопасной в отношении поражений клапанов сердца. Длительные наблюдения требуются для подтверждения этого вывода.

Ключевые слова: опухоли гипофиза, аденомы гипофиза, агонисты дофамина, каберголин, Д2 рецепторы, каберголин и поражение клапанов сердца.

MEDICAL TREATMENT OF PITUITARY TUMORS: DOPAMINE AGONISTS

U.A. Tsoy

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15, parkhomenro str., Saint-Petersburg, Russia 194156, E-mail: utsoi@mail.ru (Uliana Tsoy — PhD, senior research of the endocrinology institute, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Contemporary strategy for pituitary tumors treatment includes surgery, medical and radiation therapy. Combination of several methods is often necessary for success. Dopamine agonists are the first drugs which were successfully used for the medical treatment of pituitary tumors. Today the role of dopamine agonists, namely cabergoline, in medical treatment of pituitary adenomas, needs to be elucidated. It's leading role in prolactinomas treatment is obvious. Also there are a lot of data about it's effectiveness in acromegaly therapy. Possibilities

and indications for cabergoline treatment in Cushing's disease and nonfunctioning pituitary adenomas are the subjects for further investigations. According to modern knowledge cabergoline in pituitary adenomas therapy is considered to be safe regarding cardiac valve disease. Data on long-term treatment are required.

Key words: pituitary tumors, pituitary adenomas, dopamine agonists, cabergoline, D2 receptors, cabergoline and cardiac valve disease.

Статья поступила в редакцию 01.05.13, принята к печати 15.05.13.

Введение

Согласно современной классификации аденомы гипофиза подразделяют в зависимости от типа клеток, из которых они происходят. Выделяют пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, гонадотропиномы, тиреотропиномы и нескретирующие (так называемые нул-клеточные) аденомы [1]. Смертность, ассоциированная с аденомами гипофиза, обусловлена эффектом опухолевой массы и/или избыточной гормональной секрецией [2]. Данные о распространенности аденом гипофиза неоднозначны. Так, по результатам аутопсии и радиологических исследований, небольшие опухоли гипофиза могут встречаться в одном случае из 6, но большая часть из этих опухолей являются гормонально-неактивными образованиями, так называемыми инсиденталомами [3]. По данным Бельгийского исследования, результаты которого были опубликованы в 2006 году, распространенность клинически значимых аденом гипофиза составила 1 на 1064, что в 3,5–5 раз превышает данные, опубликованные до этого [4]. Чаще всего встречались пролактиномы (66 %), далее гормонально-неактивные (нул-клеточные) аденомы (14,7 %), соматотропиномы (13,2 %) и кортикотропиномы (5,9 %) [4]. Стратегия ведения опухолей гипофиза включает хирургическое лечение, медикаментозную и лучевую терапию. В большинстве случаев для достижения терапевтических целей требуется комбинация нескольких методов лечения [5]. Агонисты дофамина — первые препараты, которые были с эффектом применены для медикаментозного лечения опухолей гипофиза [5]. Основанием для применения этого класса препаратов в лечении аденом гипофиза стало представление о том, что дофамин, который является нейротрансмиттером/нейромодулятором в гипоталамо-гипофизарной системе, ингибирует секрецию гормонов гипофиза. В первую очередь к ним относят пролактин и гормоны, предшественником которых является проопиомеланокортин [6]. Известно, что агонисты дофамина, такие как бромкриптин, перголид, квинаголид, каберголин и другие, способны ингибировать секрецию пролактина путем связывания дофаминовых рецепторов 2 типа

(D2), которые экспрессируются, как нормальными клетками, так и клетками аденом гипофиза [5]. Активация D2 рецепторов приводит к ингибированию аденилат-циклазы, уменьшению количества внутриклеточного цАМФ, инактивации протеинкиназы А и, как следствие, к снижению экспрессии генов и секреции белков, в том числе гормонов. Снижение активности митоген-активирующих протеинкиназ (МАРК) вследствие активации D2 рецепторов приводит к подавлению клеточного роста и усилению процессов апоптоза [7, 8]. Получены данные о том, что агонисты дофамина могут применяться при лечении аденом гипофиза других гистологических типов, таких как соматотропиномы, нефункционирующие аденомы, кортикотропиномы, включая синдром Нельсона, гонадотропиномы и тиреотропиномы [5]. В настоящем обзоре представлены данные литературы об эффективности агонистов дофамина при лечении различных аденом гипофиза.

Пролактиномы

Пролактиномы являются наиболее часто встречающимися аденомами гипофиза. Распространенность их составляет 40–66 % по данным различных авторов [4, 5]. Основными проявлениями этого заболевания являются гипогонадотропный гипогонадизм, нарушение фертильности, галакторея, аменорея, остеопороз [5, 9]. В случаях макроаденом, развиваются симптомы, обусловленные влиянием опухолевой массы на окружающие структуры. К ним относят головные боли, нарушение полей зрения, клинические проявления, связанные с повреждением черепных нервов [5, 9]. Основными целями лечения пролактином являются: снижение концентрации пролактина и элиминация клинических последствий гиперпролактинемии, уменьшение опухолевой массы, сохранение функций гипофиза, предотвращение продолженного роста опухоли, улучшение качества жизни [9]. Назначение агонистов дофамина является терапией первого выбора при лечении любых пролактином [9, 10]. Агонисты дофамина ингибируют секрецию пролактина через активацию D2 рецепторов, которые экспрессируются лактотрофами [5, 9, 11]. Наиболее

часто используются три препарата: бромокриптин, каберголин и квинаголид [9].

Бромокриптин применяется при лечении пролактином более 35 лет [12]. Он имеет короткий период полу-выведения, назначается 3 раза в день, терапевтический диапазон доз составляет 2,5–15 мг/сутки [9]. Назначение бромокриптина приводит к нормализации концентрации пролактина, восстановлению функции гонад и индуцирует уменьшение опухоли в 60–80 % случаев микроаденом [13, 14]. В случаях макропролактином бромокриптин эффективен только в 50–70 % пациентов [13, 15]. К недостаткам терапии бромокриптином относят высокую частоту встречаемости побочных эффектов, что приводит к прекращению приема препарата в 12 % случаев [14, 16].

Квинаголид имеет больший период полу-выведения, чем бромокриптин, и может назначаться 1 раз в сутки. Его назначение приводит к нормализации концентрации пролактина и восстановления фертильности в 70–100 % микропролактином и в 67–88 % макропролактином, а также к уменьшению размеров опухоли в 55 % случаев микроаденом и 75 % случаев макроаденом [17, 18].

Терапия квинаголидом лучше переносится по сравнению с бромокриптином [17, 18]. Отмена терапии бромокриптином и квинаголидом приводит к рецидиву гиперпролактинемии почти во всех случаях [17, 19].

В настоящее время основным препаратом, рекомендованным для лечения пролактиномы, является каберголин [10]. Каберголин — агонист дофамина пролонгированного действия, он может назначаться 2 раза в неделю. Начальная доза препарата при лечении гиперпролактинемии составляет 0,25–0,5 мг два раза в неделю. При лечении микроаденом средняя доза составляет 0,5 мг/неделю, при лечении макроаденом 1 мг/неделю. По данным разных авторов, при назначении каберголина нормализация уровня пролактина достигается у 75–95 % пациентов с микро- и макропролактиномами, а размер аденом уменьшается на 72–92 % [20, 21]. Большинство пациентов, резистентных к бромокриптину отвечают на терапию каберголином [21, 22]. Эффективность каберголина в отношении уменьшения размеров макропролактиномы выше, если до этого терапия другими агонистами дофамина не назначалась [21].

Несмотря на то, что большинство пациентов с пролактиномами отвечают нормализацией уровня пролактина и уменьшением размеров аденомы гипофиза на терапию стандартными дозами каберголина, а именно, 0,25–1,0 мг/неделю, у некоторых пациентов лечение оказывается неэффективным

[10]. Понятие резистентности к агонистам дофамина включает отсутствие нормализации уровня пролактина на фоне терапии максимально переносимыми дозами и отсутствие уменьшения размеров опухоли как минимум на 50 % [10, 11]. Терапия каберголином не приводит к нормализации уровня пролактина в 10 % микропролактином и 18 % макропролактином [23]. По данным Delgrange E. и соавторов, опубликованным в 2009 году, мужской пол и наличие инвазии кавернозного синуса ассоциировано с частичной или полной резистентностью к терапии каберголином [24]. По данным проспективного исследования, опубликованного Опо М. и соавторами в 2008 году, увеличение дозы каберголина привело к нормализации уровня пролактина у 149 из 150 пациентов (93 микропролактиномы и 57 макропролактином). В 84 % случаев нормализация уровня пролактина была достигнута на фоне терапии каберголином в дозе до 3 мг/неделю, в 92 % случаев на фоне дозы до 6 мг/неделю и в 97,3 % на фоне дозы до 9 мг/неделю. Максимальная доза каберголина, которая потребовалась для нормализации уровня пролактина, составила 12 мг/неделю [23].

Согласно международным рекомендациям по лечению гиперпролактинемии, в случаях резистентности к агонистам дофамина, необходимо увеличить дозу препарата до максимально переносимой и только при её неэффективности рекомендовать хирургическое лечение [10].

Длительная терапия каберголином может приводить к ремиссии заболевания. В 2003 году были опубликованы данные, полученные А.М. Colao и соавторами. Они оценивали эффект отмены терапии каберголином у пациентов с гиперпролактинемией. Всего в исследование вошло 200 пациентов, у 25 гиперпролактинемия была неопухолового происхождения, у 105 были микроаденомы, а у 70 пациентов макроаденомы. У всех пациентов была достигнута нормопрولاктинемия, длительность лечения составила от 36 до 48 месяцев. После нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров аденомы гипофиза на 50 % и более по данным МРТ лечение продолжалось еще в течение 12 месяцев, впоследствии препарат был постепенно отменен. По результатам этого проспективного исследования гиперпролактинемия рецидивировала через 12–18 месяцев наблюдения в 30 % случаев микропролактином и в 36 % случаев макропролактином. Предикторами успешной отмены каберголина были нормальная концентрация пролактина и уменьшение размера аденомы гипофиза по сравнению с исходным на 50 % и больше по данным МРТ [22]. Полученные данные стали основой рекомендаций по отмене агонистов дофамина при лечении про-

лактиномы, которые были опубликованы в 2006 году [25]. В 2009 году Kharlip J. с соавторами опубликовали результаты исследования, в которое было включено 46 пациентов, четверо из которых имели гиперпролактинемия неопухолевого происхождения, у 31 пациента была микропролактинома, а у 11 макропролактинома. Все пациенты с пролактиномами соответствовали предложенным критериям прекращения лечения [25]. После отмены каберголина рецидив заболевания произошел в 60 % случаев в течение 18 месяцев после прекращения лечения [26]. Согласно международным рекомендациям, опубликованным в 2011 году [10], отмена каберголина, может быть рекомендована после длительной, по крайней мере, в течение 2 лет терапии, если достигнута нормопрولاктинемия и опухоль не визуализируется по данным МРТ. Однако, учитывая риск рецидива, необходимо в течение первого года контролировать уровень пролактина 1 раз в 3 месяца, далее 1 раз в год. В случаях повышения уровня пролактина должно быть выполнено МРТ исследование [10].

Таким образом, агонисты дофамина, а именно каберголин является терапией выбора при лечении пролактином. В случаях резистентности для достижения нормализации уровня пролактина показано назначение максимально переносимых доз препарата. Пациентам, находившимся на терапии агонистами дофамина по крайней мере в течение 2 лет, при сохранении нормального уровня пролактина и отсутствии признаков аденомы по данным МРТ, возможно прекращение лечения с последующим тщательным клиническим и биохимическим контролем [10].

Гормон роста-секретирующие аденомы

Аденомы гипофиза, секретирующие гормон роста являются причиной акромегалии или гигантизма в 95 % случаев этого заболевания [27]. Акромегалия — это хроническое прогрессирующее заболевание, которое развивается вследствие гиперпродукции гормона роста (ГР), приводящей к последующему повышению инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Оно ассоциировано с более высокими уровнями смертности и инвалидизации по сравнению с общей популяцией. Целями лечения акромегалии являются контроль биохимических показателей активности заболевания (подавление гиперсекреции ГР, нормализация уровня ИФР-1), контроль размеров опухоли и предотвращение местных эффектов, обусловленных опухолевой массой, уменьшение клинических проявлений и симптомов заболевания, улучшение качества жизни, предотвращение развития или оптимизация терапии

сопутствующей или ассоциированной патологии, снижение инвалидности и смертности [28]. В настоящее время методы лечения акромегалии включают нейрохирургию, медикаментозную и лучевую терапию. Основными показаниями для медикаментозной терапии акромегалии являются: недостаточный эффект и сохранение активности заболевания после хирургического лечения, наличие противопоказаний к оперативному лечению, невозможность выполнения операции в ближайшие сроки, ожидание развития эффекта после лучевой терапии [29, 30]. В настоящее время препаратами первого выбора для лечения акромегалии являются аналоги соматостатина. Однако, в одной трети случаев терапия этими препаратами не приводит к контролю заболевания [29, 30]. В этих случаях, согласно международным рекомендациям по лечению акромегалии к терапии могут быть добавлены агонисты дофамина [28, 29]. До появления в клинической практике аналогов соматостатина агонисты дофамина были основными препаратами для лечения акромегалии [31]. В конце 1970-х появление бромокриптина сделало возможным медикаментозное снижение гиперпродукции ГР. Различными исследователями показано, что в 71–92 % случаев соматотропиномы экспрессируют D₂ рецепторы [5, 11, 32]. Эффективность агонистов дофамина при лечении акромегалии связывают с экспрессией дофаминовых рецепторов 2 типа ГР-секретирующими аденомами гипофиза. К преимуществам терапии этими препаратами относят возможность перорального применения и более низкую стоимость по сравнению с другими видами медикаментозного лечения [5]. Применявшийся в течение длительного времени бромокриптин был малоэффективен, назначение его приводило к нормализации ИФР-1 только в 10 % случаев [31]. При этом дозы, необходимые для достижения эффекта составляют 20–40 мг/день, что значительно выше, чем при лечении пролактином. Такие дозы плохо переносятся из-за развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и головных болей, поэтому бромокриптин в настоящее время не рекомендуют использовать при лечении акромегалии [5, 30]. В настоящее время основным препаратом этой группы, используемым при лечении акромегалии, является более селективный агонист дофаминовых рецепторов 2 типа — каберголин. Каберголин может быть эффективным у большого числа больных акромегалией [33, 34]. В настоящее время аналоги соматостатина являются препаратами первого выбора при лечении акромегалии. Тем не менее, актуальность назначения каберголина в определенных клинических ситуациях несомненна. По данным бельгийского мультицентрового

исследования среди 64 больных акромегалией, получавших монотерапию каберголином в дозах от 1,0 до 1,75 мг/нед в течение 3–40 месяцев, снижение уровня ГР ниже чем 2 мкг/л произошло в 46 % случаев и снижение ИФР-1 ниже 300 мкг/л произошло в 39 % случаев. Уменьшение размеров аденомы произошло у 13 из 21 пациента, у которых оценивалась динамика размеров опухоли. В 5 случаях уменьшение было более чем в 2 раза, во всех этих опухолях имела место совместная продукция гормона роста и пролактина [33].

В 2011 году Sandret L. с соавторами опубликовали результаты мета-анализа 15 исследований, в которых была изучена эффективность каберголина при лечении акромегалии, опубликованных до 2009 года в 4 базах данных (Pub Med, Pascal, Embase, Google Scholar). 11 из них были проспективными, ни одно не было рандомизированным и плацебо-контролируемым. В этот мета-анализ были включены данные 227 пациентов [35]. 150 пациентов (10 исследований, все, кроме одного проспективные) получали монотерапию каберголином. У 46 пациентов (38 %) был повышен пролактин. Иммуногистохимическое исследование на пролактин было выполнено в 82 случаях, в 25 (30,5 %) подтверждена секреция опухолью пролактина. В среднем лечение проводилось в течение 10,8 месяцев (от 1 до 45 месяцев), доза каберголина составила от 0,3 до 7 мг/неделю в 1–7 приемов, средняя доза препарата составила 2,6 мг/неделю в 2 приема. В 72 (48 %) случаях из 149 на фоне терапии удалось достичь снижения уровня ГР < 2,5 нг/мл, при этом достижение этого эффекта по данным многофакторного анализа зависело от исходного уровня ГР ($P < 0,001$) и дозы каберголина ($P = 0,001$). У 51 (34 %) пациента из 149 уровень ИФР-1 нормализовался на фоне терапии, эффект зависел от исходного уровня ИФР-1 ($P < 0,001$). Среди пациентов, у которых уровень ИФР-1 до лечения превышал верхнюю границу нормы (ВГН) менее чем на 150 %, нормализация ИФР-1 была достигнута в 53 % случаях. Если превышение составило более чем на 250 % ВГН, нормальный уровень ИФР-1 был достигнут только в 26 % случаев [35]. 77 пациентов (5 исследований, 3 проспективных, 2 ретроспективных) получали комбинированную терапию каберголином и аналогами соматостатина. Каберголин был добавлен к терапии ланреотидом или октреотидом LAR 16 и 61 пациенту соответственно. У 31 (27 %) пациента был повышен уровень пролактина, иммуногистохимическое исследование на пролактин было выполнено 46 пациентам, секреция пролактина клетками аденомы была подтверждена в 21 (47 %) случае. Доза каберголина составила от 1 до 7 мг/нед, в среднем

2,5 мг/неделю, средняя длительность лечения была 6,6 месяца, от 2 до 20 месяцев. У 40 (52 %) пациентов ИФР-1 нормализовался. Эффект лечения зависел только от исходного уровня ИФР-1 ($P < 0,001$) [35]. Влияние каберголина на размер опухоли было изучено только в 5 проспективных исследованиях. Размеры аденомы уменьшились у 17 (35 %) пациентов из 49 [35]. Авторами было показано, что ИФР-1 может нормализоваться у некоторых пациентов с очень высоким исходным уровнем гормона. Это позволило сделать вывод, что каберголин может быть назначен всем больным акромегалией при наличии показаний к медикаментозной терапии. При этом, чем выше исходный уровень ИФР-1, тем выше доза каберголина. Хотя дозы каберголина превышали в 2,5 раза дозы, применяемые при лечении гиперпролактинемии, частота развития побочных эффектов не отличалась. Не было получено данных о наличии эффекта ускользания, несмотря на то, что средняя длительность лечения ответивших на терапию пациентов, составила 15 месяцев. У 50 % пациентов, ответивших на терапию каберголином, уровень пролактина был в пределах нормы [35]. На основании данных мета-анализа, авторами был сделан вывод о том, что монотерапия каберголином при лечении акромегалии позволяет достичь нормализации ИФР-1 только лишь в 1/3 случаев. Однако, простота применения и более низкая стоимость каберголина может позволить назначать его в монотерапии тем пациентам, у которых ИФР-1 превышает не более 150 % от ВГН, так как в этом случае вероятность нормализации ИФР-1 составляет 50 %. [35].

В настоящее время основным показанием для назначения каберголина является комбинация с аналогами соматостатина в случаях недостаточной эффективности последних [29, 30, 36]. Дозы каберголина при акромегалии выше, чем при лечении пролактиномы и составляют 1,75–2,75 мг в неделю [37]. Некоторые авторы рекомендуют назначение каберголина в случаях ко-секреции опухолью пролактина [38]. Однако, в целом ряде исследований было показано, что ко-секреция пролактина не является предиктором ответа на терапию агонистами дофамина [36, 37]. Cozzi R. с соавторами в 2004 году опубликовали данные, полученные при лечении 19 больных акромегалией, у которых терапия аналогами соматостатина замедленного высвобождения оказалась недостаточно эффективной. Добавление к терапии каберголина в дозе 1–3,5 мг/неделю привело к снижению уровня ГР < 2,5 мкг/л в 4 случаях (21 %) и нормализации уровня ИФР-1 в 8 случаях (42 %). Эффект терапии не зависел от ко-секреции пролактина [34].

Помимо комбинации с аналогами соматостатина перспективным представляется комбинированное каберголином и антагонистом рецептора ГР-пегвисомантом. При неэффективном хирургическом лечении назначение аналогов соматостатина или комбинация терапии аналогами соматостатина с каберголином приводят к успешному снижению секреции ГР у 75–80 % больных акромегалией. Пациентам, у которых не удалось достичь ремиссии заболевания, показана терапия антагонистом рецептора ГР-пегвисомантом [39]. Лечение пегвисомантом приводит к нормализации ИФР-1 в 90–97 %, при этом средняя доза препарата составляет 130 мг/неделю, максимальная суточная доза препарата 40 мг/сут, п/к [30, 40]. Стоимость лечения пегвисомантом очень высока, особенно при назначении высоких доз препарата и/или комбинации с аналогами соматостатина. Это обстоятельство ограничивает его назначение [41]. В этой связи комбинация пегвисоманта с каберголином представляется заслуживающей внимания. В 2012 году С.Е. Higham с соавторами опубликовали результаты первого посвященного изучению эффективности комбинации небольших доз пегвисоманта с каберголином у больных акромегалией мультицентрового открытого проспективного исследования, выполненного в Великобритании [39]. Всего участвовало 5 центров, включено 24 пациента, полностью закончили исследования 19 пациентов. На фоне монотерапии каберголином после 18 недельной титрации до максимальной дозы 0,5 мг в день не произошло достоверного снижения уровня ИФР-1 (454 ± 219 исходно vs 389 ± 192 нг/мл), хотя в двух случаях удалось достигнуть нормализации ИФР-1. Добавление к монотерапии каберголином пегвисоманта в дозе 10 мг/день в течение 12 месяцев привело к достоверному снижению ИФР-1 (389 ± 192 на терапии каберголином vs 229 ± 101 нг/мл на комбинированной терапии), в 13 (68 %) случаях была достигнута нормализация уровня ИФР-1. Через 12 недель после отмены каберголина на фоне продолжавшейся терапии пегвисомантом в дозе 10 мг/день средний уровень ИФР-1 повысился (229 ± 101 нг/мл на комбинированной терапии vs 305 ± 177 нг/мл на терапии пегвисомантом), нормальный уровень ИФР-1 сохранился только у 5 (26 %) пациентов. Ни в одном случае не было зарегистрировано значительных изменений показателей функции печени и углеводного обмена [39]. Авторами был сделан вывод о том, что комбинация каберголина и небольших доз пегвисоманта более эффективна в отношении снижения ИФР-1 чем монотерапия каберголином или пегвисомантом в небольших (10 мг) дозах. Комбинированная терапия каберголином

и пегвисомантом позволяет избежать эскалации дозы последнего, что приводит к значительному снижению стоимости лечения с сохранением его эффективности [39].

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев агонисты дофамина, а именно каберголин при лечении акромегалии применяются в комбинированной терапии. Назначение каберголина в комбинации с аналогами соматостатина позволяет увеличить эффективность терапии, а совместное назначение каберголина с пегвисомантом снизить его стоимость без потери терапевтического эффекта. Монотерапия каберголином может рассматриваться в тех случаях, когда ИФР-1 повышен не более чем на 150 % от ВГН, так как в этом случае вероятность нормализации ИФР-1 составляет 50 %. Каберголин может быть эффективен при лечении акромегалии независимо от наличия ко-секреции пролактина.

АКТГ-секретирующие аденомы

АКТГ-секретирующие аденомы вызывают развитие болезни Кушинга и являются наиболее частой причиной эндогенной гиперпродукции кортизола [43, 44]. АКТГ-секретирующие аденомы в подавляющем большинстве являются доброкачественными образованиями, размер 90 % из них не превышает 1 см [45]. Хронический избыток кортизола ассоциирован с множеством сердечно-сосудистых, метаболических и других осложнений, которые приводят к тяжелой инвалидизации пациентов, значительно нарушают качество жизни и могут быть причиной смерти в случаях, когда заболевание контролируется неадекватно [43, 46]. Целями лечения болезни Кушинга являются: обратное развитие клинических проявлений, нормализация биохимических показателей с минимальной инвалидизацией, длительный контроль без рецидива [44]. Транссфеноидальное хирургическое удаление аденомы гипофиза высококвалифицированным нейрохирургом является лечением первого выбора у подавляющего большинства пациентов с болезнью Кушинга [43, 44]. Однако хирургическое лечение оказывается эффективным в 90 % микроаденом и в 65 % макроаденом, а рецидив заболевания развивается в 10–20 % случаев микроаденом и в 45 % случаев макроаденом при наблюдении в течение 10 лет [43, 44, 47]. В случаях персистенции или рецидива заболевания возможно повторное хирургическое вмешательство в высокоспециализированных центрах [43, 44], лучевая терапия [44], а при тяжелом, быстро прогрессирующем течении заболевания и невозможности удаления аденомы гипофиза двусторонняя адреналэктомия [44, 48]. Медикаментозное лечение при болезни Кушинга

рассматривается как вспомогательное при подготовке к оперативному лечению или на период ожидания развития эффекта лучевой терапии [43, 45, 44, 48]. В подавляющем большинстве обзоров, посвященных медикаментозному лечению болезни Кушинга, опубликованных в течение последних лет обсуждается терапия ангонистами дофамина, а именно каберголином [45, 48]. Возможность назначения каберголина при лечении АКТГ-секретирующих аденом гипофиза объясняется данными о наличии экспрессии дофаминовых рецепторов 2 типа клетками кортикотропином, что было продемонстрировано при помощи метода *in situ* гибридизации, РТ-ПЦР и иммуногистохимического исследований [49, 50]. Впервые эффективность каберголина была продемонстрирована при лечении пациентов с синдромом Нельсена [51, 52]. В 2004 году R. Pivonello с соавторами опубликовали результаты лечения каберголином 10 пациентов с болезнью Кушинга [50], у которых имели место персистенция заболевания или рецидив после хирургического лечения. В 80 % аденом была выявлена экспрессия D2 рецепторов. Период лечения составил 3 месяца, доза каберголина составила от 1 до 3 мг/неделю. В 4(40 %) случаях удалось достичь нормального уровня свободного кортизола в суточной моче [50]. По данным L. Vilag и соавторов, опубликованным в 2010 году, у 3(25 %) из 12 пациентов с болезнью Кушинга с недостаточным эффектом после хирургического лечения уровень свободного кортизола в суточной моче нормализовался на фоне терапии каберголином в дозе 3,0мг/неделю в течение 6 месяцев [53]. В 2010 году A. Godbout с соавторами опубликовали результаты ретроспективного анализа лечения каберголином 30 пациентов с болезнью Кушинга [43]. 27 пациентам каберголин был назначен в связи с персистенцией или рецидивом заболевания после трансфеноидальной хирургии, один из них также получил курс лучевой терапии, 3 пациентам каберголин был назначен в качестве терапии первой линии. Начальная доза каберголина составила 0,5–1,0 мг/неделю, в дальнейшем дозу препарата увеличивали каждые 1–2 месяца в зависимости от уровня свободного кортизола в моче, максимальная доза была 6мг/неделю. Эффект терапии оценивали каждые 1–2 месяца путем анализа свободного кортизола в моче (1–3 забора). Полным ответ на лечение считали, если уровень свободного кортизола в моче не превышал норму. Ответ расценивали как частичный, если уровень свободного кортизола в моче не превышал ВГН более чем на 25 %, в остальных случаях терапия считалась неэффективной. Повышение уровня свободного кортизола в моче после нормализации расценивали как

ускользание от терапии [43]. Начальный ответ на терапию анализировали через 3–6 месяцев. Полный ответ был достигнут у 11 пациентов(36,6 %), еще у 4 пациентов (13,3 %) ответ был частичный, средняя доза каберголина составила 1,5 мг/неделю (от 0,5 до 4,0 мг/неделю). 15 пациентов (30 %) не ответили на терапию, средняя доза препарата в этой группе составила 2,0 мг/неделю (от 1,0 до 4 мг/неделю), лечение проводилось в среднем 4 месяца (от 1 до 9 месяцев). Из трех пациентов, которым каберголин был назначен в качестве терапии первого выбора, у одного полный ответ на терапию развился через 1 месяц на дозе 1,0 мг/неделю и сохранялся в течение всего периода наблюдения до момента публикации статьи (18 месяцев). Доза каберголина у этого пациента была снижена до 0,5мг/неделю с целью профилактики возможного развития надпочечниковой недостаточности. Другие 2 пациента не ответили на терапию каберголином в дозе 1,5мг и 2,0 мг соответственно после 3 месяцев лечения.

Отдаленные результаты лечения оценивали в среднем через 37 месяцев лечения (от 12 до 60 месяцев). Из 11 пациентов с полным ответом на терапию при начальном анализе у 9 ответ сохранился, средняя доза каберголина составила 2,1мг/неделю (от 0,5 до 6мг/неделю). У 2 развился эффект ускользания от терапии. В одном случае это произошло через 2 года лечения в дозе 2,5 мг/неделю, а во втором через 5 лет терапии в дозе 1,5 мг/неделю. Ни в одном из 4 случаев частичного ответа после начального анализа не был достигнут полный ответ в более отдаленные сроки лечения (через 6 месяцев), однако, средняя доза каберголина в этих случаях была всего лишь 2,0мг/неделю. Таким образом, из 30 пациентов у 9 (30 %) удалось достичь полного контроля заболевания при длительном наблюдении. Исследователям не удалось выявить предикторы ответа на терапию каберголином (оценивали размер аденомы, уровни АКТГ и кортизола, тяжесть клинических проявлений, назначение каберголина первично или после хирургического лечения). Наличие гиперпролактинемии не влияло на ответ на терапию каберголином. Перед началом лечения гиперпролактинемия была выявлена у 6 пациентов. На фоне лечения уровень пролактина нормализовался во всех случаях. У 3 пациентов с гиперпролактинемией до начала лечения не был достигнут полный ответ на терапию каберголином [43].

На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что каберголин может быть назначен при лечении болезни Кушинга, так как эта терапия обеспечивает длительный контроль заболевания у 30 % пациентов с персистенцией или рецидивом болезни. Для подтверждения получен-

ных результатов и выявления предикторов ответа на терапию необходимо проведение дополнительных проспективных исследований с включением большего количества пациентов [43].

Гормонально неактивные аденомы гипофиза

Нефункционирующие (гормонально неактивные) аденомы гипофиза представляют гетерогенную группу опухолей и составляют 25 % всех аденом гипофиза [52, 54]. В связи с отсутствием клинических проявлений, связанных с какой-либо гормональной активностью, эти образования, как правило, выявляют в поздние сроки, когда появляются симптомы, обусловленные влиянием опухолевой массы. К этим проявлениям относят гипопитуитаризм, головные боли, появление дефектов полей зрения вследствие хиазмального синдрома [52]. Лечение выбора этих опухолей является трансфеноидальная нейрохирургия [52, 55]. Однако, в связи с тем, что подавляющее большинство из них являются макроаденомами и обладают супра и параселлярным ростом с инвазией кавернозных синусов, полностью удалить их не всегда удается [56, 57]. Y. Greenman с соавторами в 2009 году проанализировали результаты 9 исследований и показали, что из 413 пациентов рецидив аденомы развился у 71 (17,2 %), а по данным 8 исследований из 431 пациента продолженный рост не удаленного после операции фрагмента аденомы наблюдался в 185 случаях (42,9 %) [55]. Послеоперационное ведение таких пациентов представляет терапевтическую сложность. Повторное хирургическое вмешательство не всегда может дать ожидаемый эффект. Лучевая терапия является методом лечения, применяемым для предотвращения продолженного роста аденомы [52]. Однако, этот метод имеет ряд ограничений в первую очередь из-за развития побочных эффектов, включающих гипопитуитаризм, который развивается у 50 % пациентов и ассоциирован с повышенной смертностью [58], повышение риска церебро-vasкулярных событий [59] и развитие вторичных опухолей гипофиза [60]. В этой связи применение медикаментозной терапии с целью предотвращения роста гормонально неактивных аденом гипофиза после нерадикального хирургического лечения представляет интерес. Большинство нефункционирующих аденом гипофиза экспрессируют дофаминовые рецепторы 2 типа [61]. Так по данным R. Pivonello и соавторов, опубликованным в 2004 году из 18 нефункционирующих аденом экспрессия рецепторов к дофамину 2 типа была выявлена в 67 % случаев. В 2008 году A. Colao с соавторами проанализировали результаты 22 исследований опубликованных в период с 1981 по 2005 год.

Оказалось, что из 199 пациентов, получавших терапию агонистами дофамина у 55 (27,6 %) произошло уменьшение размеров аденомы гипофиза [52]. По данным R. Pivonello и соавторов, опубликованным в 2004 году из 9 пациентов с нефункционирующими аденомами гипофиза, получавших каберголин в дозе 3 мг/неделю в течение 1 года, у 5 (56 %) был получен положительный эффект. У 2 пациентов произошло уменьшение опухоли более чем на 50 % и у 3 пациентов на 25–50 %. Из оставшихся пациентов, у одного опухоль уменьшилась незначительно, менее чем на 25 %, у 3 пациентов опухоль увеличилась. Во всех случаях положительного ответа выявлена экспрессия D₂ рецепторов клетками аденомы гипофиза. Во всех случаях, кроме одного, опухоли, не ответившие на терапию не экспрессировали D₂ рецепторы [61].

Таким образом, назначение терапии агонистами дофамина может рассматриваться при лечении гормонально неактивных аденом гипофиза с целью предотвращения роста после нерадикального хирургического лечения.

Нежелательные явления на фоне терапии агонистами дофамина

Терапия агонистами дофамина обычно хорошо переносится пациентами. Появление каберголина значительно уменьшило частоту развития нежелательных явлений, повысило приверженность пациентов к лечению, в том числе большими дозами препарата. Наиболее частые побочные эффекты терапии каберголином: тошнота, рвота, головная боль, астения, нарушения стула, вазоспазм, отеки, расстройство сна. Тяжесть побочных эффектов зависит от дозы препарата, развитие нежелательных явлений требует её коррекции. Не следует назначать препараты этой группы пациентам с психическими расстройствами в анамнезе [30]. Из всех возможных побочных эффектов терапии каберголином наибольшее внимание исследователей привлекает возможность поражения клапанов сердца. Это связано с тем, что каберголин обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам 2В типа, которые локализуются на клапанах сердца. Активация этих рецепторов может стимулирует митогенез и пролиферацию фибробластов, что приводит к развитию фиброза и, как следствие, недостаточности функции клапанов сердца [62]. Впервые поражение клапанов сердца на фоне терапии каберголином было описано у пациентов болезнью Паркинсона [64, 63]. Однако, при этом заболевании используются гораздо большие дозы препарата, а именно, до 25 мг/неделю [65], по сравнению с назначаемыми для лечения аденом гипофиза. Ку-

мультипликативная доза каберголина при лечении болезни Паркинсона может составлять 2600–6700 мг [66]. Тогда как при лечении опухолей гипофиза кумулятивная доза составляет 200–443 мг [67]. В 2008 году Р. Lancellotti с соавторами опубликовали результаты эхокардиографического обследования 102 пациентов, получавших лечение каберголином по поводу пролактиномы, гиперпролактинемии, нефункционирующей аденомы гипофиза. Кумулятивная доза препарата составила 18–1718 мг, длительность терапии 12–228 месяцев. Исследователями не было получено данных за увеличение риска поражения клапанов сердца при длительной терапии каберголином в дозах, обычно применяемых для лечения эндокринных заболеваний [68]. Такие же данные были получены Л. Маионе с соавторами в 2012 году. Из 42 больных акромегалией, получавших терапию каберголином в кумулятивной дозе 203 мг в течение 35 месяцев ни у одного не выявлено поражения клапанов сердца [67]. При лечении каберголином пациентов с болезнью Кушинга в течение 37 месяцев ни в одном случае не было зарегистрировано поражения клапанов сердца [43].

Таким образом, по мнению большинства авторов, назначение каберголина при лечении аденом гипофиза безопасно в отношении влияния на клапаны сердца. Однако, для окончательных выводов необходимо получить результаты более длительных наблюдений, так как в отличие от болезни Паркинсона, при эндокринных заболеваниях каберголин назначается на гораздо более длительный срок [43, 67, 61]. При длительной терапии каберголином показан контроль эхокардиографии, особенно пациентам с высоким риском развития патологии клапанов сердца.

Заключение

Место агонистов дофамина, а именно, каберголина в медикаментозной терапии аденом гипофиза требует уточнения. Несомненна ведущая его роль в лечении пролактином. Также получено большое количество данных об эффективности каберголина у больных с акромегалией. Возможности и показания к назначению каберголина при болезни Кушинга и гормонально-неактивных аденом гипофиза требуют дальнейшего изучения, в отдельных случаях назначение их может быть эффективным. Основными проблемами, препятствующими назначению каберголина при лечении аденом гипофиза за исключением пролактином, являются отсутствие данных об его эффективности, полученных в больших мультицентровых рандомизированных исследованиях, а также тот факт, что назначение каберголина во всех случаях кроме пролактином не предусмотрено

инструкцией к препарату и считается назначением вне показаний. Учитывая это, перед назначением каберголина вне официальных показаний, следует не забывать получать информированное согласие пациента. Согласно данным, полученным на настоящее время, терапия каберголином аденом гипофиза может считаться безопасной в отношении поражений клапанов сердца. Длительные наблюдения требуются для подтверждения этого вывода.

Литература

1. Biller B. MK., Coloa A., Petersen S., Bonert V.S., Boscaro M. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas // BMC Endocrine Disorders. — 2010. — Vol. 10. № 10. — P. 1–14.
2. Arafah B.M., Nasrallah M.P. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management // Endocr. Relat. Cancer. — 2001. — Vol. 8. — P. 287–335.
3. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenoma: a systematic review // Cancer. — 2004. — Vol. 101. — P. 613–619.
4. Daly A.F., Rixhon M., Adam C. et al. High prevalence of pituitary adenomas: cross-sectional study in the province of Liege, Belgium // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 4769–4775.
5. Ferone D., Pivonello R., Resmini E. et al. Preclinical and clinical experiences with the role of dopamine receptors in the treatment of pituitary adenomas // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 156. — P. 37–43.
6. Missale C., Russel N.S., Robinson S.W., Jaber M., Caron M. G. Dopamine receptors: from structure to function // Physiological Reviews. — 1998. — Vol. 78, № 1. — P. 189–225.
7. Gatto F., Hofland L.J. The role of somatostatin and dopamine D2 receptors in endocrine tumors in endocrine tumors // Endocrine-Related Cancer. — 2011. — Vol. 1. — P. 233–251.
8. Pivonello R., Ferone D., Lombardi G. et al. Novel insights in dopamine receptor physiology // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 156. — P. 13–21.
9. Kars M., Dekkers O.M., Pereira A.M., Romijn J.A. Update in prolactinomas. // The Netherlands Journal of Medicine. — 2010. — Vol. 68, № 3. — P. 104–112.
10. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 2. — P. 273–288.
11. Pawlikowski M. Immunohistochemical detection of dopamine D2 receptors in human pituitary adenomas // Folia Histochemica et Cytobiologica. — 2010. — Vol. 48, № 3. — P. 394–397.
12. Child D.F., Nader S., Mashiter K. et al. Prolactin studies in "functionless" pituitary tumors // Br. Med. J. — 1975. — Vol. 1, № 5958. — P. 604–606.
13. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and

- therapeutic strategy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, № 11. — P. 5256–5261.
14. *Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al.* A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331, № 14. — P. 904–909.
15. *Molitch M.E., Elton R.L., Blackwell R.E. et al.* Bromocriptine as primary treatment for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicentre study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60, № 4. — P. 698–705.
16. *Webster J.A.* A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation // *Drug Saf.* — 1996. — Vol. 14, № 4. — P. 228–238.
17. *Di Sarno A., Landi M.L., Marzullo P. et al.* The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2000. — Vol. 531. — P. 53–60.
18. *Homburg R., West C., Brownell J., Jacobs H.S.* A double-blind study comparing non-ergot, long acting dopamine agonist, CV 205–502, with bromocriptine in women with hyperprolactinemia // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1990. — Vol. 32, № 5. — P. 565–571.
19. *Van 't Verlaat J.W., Crougths R.J.* Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for prolactinomas: effect on plasma prolactin and tumor size // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1991. — Vol. 34, № 3. — P. 175–178.
20. *Colao A., Vitale G., Cappabianca P. et al.* Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 4. — P. 1704–1711.
21. *Colao A., Di Sarno A., Landi M.L. et al.* Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 6. — P. 2247–2252.
22. *Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P. et al.* Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 2023–2033.
23. *Ono M., Miki N., Kawamata T. et al.* Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4721–4727.
24. *Delgrange E., Daems T., Verhelst J. et al.* Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 160. — P. 747–752.
25. *Casanueva F.F., Molitch M.E., Shlechte J.A. et al.* Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2006. — Vol. 65, № 2. — P. 265–273.
26. *Kharlip J., Salvatori R., Yenokyan G., Wand G.S.* Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 7. — P. 2428–2436.
27. *Melmed S.* Medical progress: acromegaly // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2558–2573.
28. *Melmed S., Colao A., Barkan A. et al.* Guidelines for Acromegaly Management: An Update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 1509–1517.
29. *Katznelson L., Atkinson J.L.D., Cook D.M. et al.* American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update // *Endocr. Pract.* — 2011. — Vol. 17, Suppl. 4. — P. 1-44.
30. *Plockinger U.* Medical therapy of acromegaly // *International Journal of Endocrinology.* — 2012. / [электронный ресурс]. URRS: doi 10/1155/2012/268957 (дата обращения 14.12.2012).
31. *Muller A.F. and van der Lely A.J.* Pharmacological therapy for acromegaly: a critical review // *Drugs.* — 2004. — Vol. 64. — P. 1817–1838.
32. *Ferone D., de Herder W., Pivonello R. et al.* Correlation of in vitro and in vivo somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 1412–1417.
33. *Abs R., Verhelst J., Maiter D. et al.* Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 374–378.
34. *Gatta B., Hau D. H., Catargi B. Et al.* Re-evaluation of the efficacy of the association of cabergoline to somatostatin analogues in acromegalic patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf)* — 2005. — Vol. 63. — P. 477–478.
35. *Sandert L., Maison P., Chanson P.* Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, № 5. — P. 1327–1335.
36. *Mattar P., Martins R.A., Abucham J.* Short-and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling IGF-I levels in acromegaly // *Neuroendocrinology.* — 2010. — Vol. 92, № 2. — P. 120–127.
37. *Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A.* A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // *Pituitary.* — 2012. / [электронный ресурс]. URRS: DOI 10.1007/s11102-012-0420-x (дата обращения 15.12.2012).
38. *Анциферов М.Б., Пронин В.С., Алексеева Т.М., Дорофеева Л.Г.* Настоящее и будущее фармакотерапии акромегалии // *Фарматека.* — 2012. — № 16(249). — С. 16–19.
39. *Higham C.E., Atkinson A.B., Aylwin S. et al.* Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 4. — P. 1187–1193.
40. *Feenstra J., De Herder W.W., Ten Have S.M.T.H. et al.* Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9471. — P. 1644–1646.
41. *Schreiber I., Buchfelder M., Droste M. et al.*; German Pegvisomant Investigators. Treatment of acromegaly

- with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 156. — P. 75–82.
42. *Trainer P.J.* ACROSTUDY: the first 5 years // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 161, suppl. 1. — P. 19–24.
43. *Godbout A., Manavela M., Danilowicz K. et al.* Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 163. — P. 709–716.
44. *Biller B.M.K., Grossman A.B., Stewart P.M. et al.* Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 7. — P. 2454–2462.
45. *Praw S.S., Heaney A.P.* Medical treatment of Cushing's disease: overview and recent findings // *International Journal of General Medicine.* — 2009. — Vol. 2. — P. 209–217.
46. *Feelders R.A., Hofland L.J.* Medical treatment of Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98, № 2. — P. 425–438.
47. *De Tommasi C., Vance M.L., Okonkwo D.O. et al.* Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome // *Journal of Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 103. — P. 825–830.
48. *Rizk A., Honneger J., Milian M., Psaras T.* Treatment options in Cushing's disease // *Clinical Medicine Insights: Oncology.* — 2012. — Vol. 6. — P. 75–84.
49. *Stefaneanu L., Kovacs K., Horvath E. et al.* Dopamine D2 receptor gene expression in human adeno-hypophysial adenomas // *Endocrine.* — 2001. — Vol. 14. — P. 329–336.
50. *Pivonello R., Ferone D., Wouter W et al.* Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 5. — P. 2452–2462.
51. *Pivonello R., Faggiano A., Di Salle F., Filippella M., Lombardi G., Colao A.* Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22, № 11. — P. 860–865.
52. *Casulari L.A., Naves L.A., Mello P.A., Pereira Neto A., Papadia C.* Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment // *Horm. Res.* — 2004. — Vol. 62, № 6. — P. 300–305.
53. *Vilar L., Naves L.A., Azevedo M.F. et al.* Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease // *Pituitary.* — 2010. — Vol. 13. — P. 123–129.
54. *Katznelson L., Alexander J.M., Klibanski A.* Clinically nonfunctioning pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 1089–1094.
55. *Greenman Y., Stern N.* Non-functioning pituitary adenomas // *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2009. — Vol. 23. — P. 625–638.
56. *Ebersold M.J., Quast L.M., Laws E.R. et al.* Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenoma // *Journal of Neurosurgery.* — 1986. — Vol. 64. — P. 713–719.
57. *Colao A., Cerbone G., Cappabianca P. et al.* Effect of surgery and radiotherapy in visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenoma // *Journal of Endocrinological Investigation.* — 1998. — Vol. 21. — P. 284–290.
58. *Tomlinson J.W., Holden N., Hills R.K. et al.* Association between premature mortality and hypopituitarism, West Midlands prospective hypopituitary study group // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 425–431.
59. *Erfurth E.M., Bullow B., Svahn-Tapper G. et al.* Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 4892–4899.
60. *Minniti G., Traish D., Ashley S. et al.* Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update an additional 10 years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 800–804.
61. *Pivonello R., Matrone C., Filippella M. et al.* Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 4. — P. 1674–1683.
62. *Pritchett A.M., Morrison J.F., Edwards W.D. et al.* Valvular heart disease in patients taking pergolide // *Mayo Clinic Proceedings.* — 2002. — Vol. 77. — P. 1280–1286.
63. *Horvath J., Fross R.D., Kleiner-Fisner et al.* Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot-derivative dopamine agonists // *Mov. Disord.* — 2004. — Vol. 19. — P. 656–662.
64. *Pinero A., Marcos-Alberca P., Fortes J.* Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1976–1977.
65. *Zannetti R., Antonini A., Gatto G. et al.* Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 39–46.
66. *Kars M., Pereira A.M., Bax J.J., Romijn J.A.* Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 363–367.
67. *Maione L., Garcia C., Bouchachi A. et al.* No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 9. — P. 1714–1719.
68. *Lancellotti P., Livadaru E., Markov M et al.* Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 1–5.

РОЛЬ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ И КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

И.Л. Никитина, Ю.Н. Ходулева

*ФБГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ детской эндокринологии института эндокринологии; *Ходулева Юлия Николаевна* — врач-ординатор по специальности «эндокринология» Института эндокринологии.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Институт эндокринологии, ул. Аккуратова, д.2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Никитина И.Л.)

Резюме

Ожирение у детей и подростков широко распространено и имеет тенденцию к прогрессированию. Избыток жировой ткани оказывает значимое негативное воздействие на обменные процессы в организме, приводящее к формированию тяжелых заболеваний и патологических синдромов. Важную роль в формировании избытка веса играют патологические стереотипы пищевого поведения (ПП).

Цель. Провести сравнительный анализ нарушений ПП у детей и подростков с нормальным и избыточным весом.

Пациенты и методы. В исследование включено 45 детей в возрасте от 9 до 17 лет. Основная группа исследования — 25 детей с ИМТ > 85 перцентиля для возраста и пола. Критерий исключения — вторичный генез ожирения. Группа контроля — 20 детей с нормальной массой тела. Антропометрическое исследование проведено стандартными методами с определением индекса массы тела (ИМТ) и стандартного отклонения (SD) по шкале Z-score, окружности талии и бедер. Всем проведено исследование с использованием стандартизированной анкеты-опросника DEBQ. Статистическая обработка полученных данных проводилась в среде пакета Excel 2003 for Windows XP с использованием критерия χ^2 для сопоставления частотных характеристик показателей. Значимость различий принималась за достоверную при $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении количественной представленности нарушений ПП в целом не получено значимых различий у детей с избытком веса и ожирением и детей с нормальной массой тела (соответственно 76 % и 80 %; $p > 0,05$). При сравнительном анализе отдельных типов ПП установлено достоверное преобладание экстернального типа ПП в группе контроля (55 % против 24 % у детей с избыточной массой тела, $p < 0,05$). При этом значимых различий встречаемости эмоциогенного (16 % в группе с избытком массы против 30 % в группе контроля; $p > 0,05$) и ограничительного (64 % в группе с избытком массы против 40 % в группе контроля; $p > 0,05$), а также сочетания нескольких типов ПП (21 % против 50 %; $p > 0,05$) в сравниваемых группах не было установлено. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о широкой представленности нарушений ПП у детей и подростков вне зависимости от исходной массы тела. Формирование стереотипов ПП должно осуществляться с раннего возраста при активном участии всех членов семьи ребенка.

Ключевые слова: дети, подростки, ожирение, нарушение пищевого поведения.

THE ROLE OF EATING BEHAVIOR ADMINISTRATION IN PREVENTION AND CORRECTION OF OBESITY IN CHILDREN

I.L. Nikitina, Y.L. Choduleva

Almazov Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Irina L. Nikitina — PhD., head of the pediatric endocrinology department of the Institute of Endocrinology).

Abstract

During recent decades obesity prevalence among children and adolescents has increased. Obesity is one of the most important nutritional disorders in the world which has an obvious relationship with the incidence of metabolic diseases. **Objective.** The study assesses the types of disorders of eating behavior in children with overweight and normal weight. **Patients and methods.** 25 overweight and obese children and adolescents (body mass index (BMI) > 85th percentile for age and gender) aged between 9–17 years were included. The control group includes 20 children of the same ages with normal weight. We used the DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire). **Results.** The disorders of eating behavior have a wide prevalence in both overweight and normal weight children (76 % and 80 %, $p > 0,05$). In overweight and obese children the restrained type was the most frequent (64 %). Comparison of types of eating behavior demonstrated the prevalence of external eating behavior in normal weight children (55 % vs 24 % in overweight and obese children, $p < 0,05$) and absence of differences of emotional eating behavior (16 % in overweight and obese group vs 30 % in control group, $p > 0,05$) and of restrained type (64 % in overweight and obese group vs 40 % in control group, $p > 0,05$). **Conclusions.** Disorders of eating behavior are wide presented in children and adolescents independently from the weight. The education of the correct eating behavior in children should provide from the early age in the family.

Key words: children, adolescents, obesity, disorders of eating behavior.

Статья поступила в редакцию 10.05.2013, принята к печати 25.05.13.

Ожирение представляет собой хроническое многофакторное заболевание, развивающееся вследствие продолжительного нарушения энергетического баланса, когда поступление энергетических субстратов превышает энергетические затраты организма. В 1997 году Всемирной Организацией Здравоохранения ожирение было объявлено «неинфекционной эпидемией, которая влияет на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности, голодание и инфекционные болезни» (WHO, 1997). С тех пор проблема продолжает сохранять негативные тенденции развития, что обусловлено прогрессирующим увеличением количества людей, имеющих избыточную массу тела или ожирение. Статистические данные свидетельствуют, что избыточным весом страдает около трети населения планеты. Крайне негативной является тенденция к увеличению ожирения в детской популяции во всем мире. Так, в США проблемы с весом имеют до 25 % детского населения, в странах Европы — 10–17 %, причем за последние 20 лет число детей и подростков с избытком веса увеличилось в 2 раза. В некоторых провинциях Африки ожирение стало большей проблемой, чем истощение (соответственно 3 % и 0,7 %). По разным данным, в России избыточным весом и ожирением страдает от 4 до 15 % детей и подростков. Негативной тенденцией является «омоложение» возраста дебюта ожирения, свидетельствующее о старте

гиперпластических процессов в жировой ткани внутриутробно и в возрасте до 3–5 лет. Избыточное накопление жира разнонаправленно влияет на гормональный и метаболический гомеостаз, приводя к нарушению центральной и периферической регуляции обменных процессов, изменению синтеза и секреции стероидных гормонов, снижению рецепторной чувствительности и пострецепторных эффектов. Следствием является формирование заболеваний и патологических синдромов, требующих больших финансовых затрат на лечение и в конечном итоге приводящих к необратимым инвалидизирующим осложнениям, в том числе со смертельным исходом — сахарного диабета 2 типа (СД2), артериальной гипертензии, дислипидемии, ишемической болезни сердца, инсулинорезистентности, функциональной гиперандрогенемии, нарушению фертильности, повышению риска злокачественных новообразований, в т.ч. рака матки и молочных желез [1–8]. Эпидемия ожирения опасна тем, что наносит значительный ущерб здоровью населения. Исследования, проведенные в США, показали, что ежегодно ожирение служит причиной примерно 300 000 случаев смерти. Большой вред здоровью наносит только курение. При этом известным фактом является сложность как лечения ожирения, так, в еще большей степени, длительного сохранения достигнутых целевых значений веса. На основании многоцентровых исследований

Национальным Институтом здоровья США (NIH, USA, 2010) были опубликованы рекомендации, согласно которым позитивный результат в коррекции ожирения достигался лишь при условии личного контакта пациентов с мультидисциплинарной группой специалистов дважды в неделю на протяжении 6 месяцев. Иные схемы терапии, различающиеся по общей продолжительности курса либо количеству занятий в неделю, не привели к целевым значениям веса у детей с ожирением. Данный пример свидетельствует о необходимости разработки четких схем ведения пациентов с ожирением на протяжении достаточно длительного периода времени с сохранением контактов по окончании основного курса лечения для снижения риска рецидива [1].

Вместе с тем в течение длительного периода времени проблема детского ожирения явно недооценивалась. Среди возможных причин такой ситуации следует предполагать физиологические особенности роста, характеризующиеся чередованием интенсивного линейного роста и периодов «округления» со значительным изменением соотношения весо-ростовых показателей, относительно меньшую массу мышечной ткани и физиологически более высокое содержание жира у детей раннего возраста, стертость или атипизм проявлений метаболического и гормонального дисбаланса, определяющих ранние стадии формирования ассоциированных с ожирением компонентов метаболического синдрома. Перечисленные особенности способны в определенной степени «притупить» настороженность как педиатров, так и родителей в отношении угрозы избыточных прибавок в весе, тем более, что сохраняющиеся в определенных группах населения стереотипы мышления позволяют и у взрослых далеко не всегда расценивать ожирение как патологическое состояние, а в отношении детей считать, что упитанность является синонимом здоровья и благополучия ребенка. Опасность недооценки детского ожирения как фактора риска состоит в том, что для ожирения, как для любого хронического заболевания, важное значение имеет фактор времени дебюта и длительности течения. Завершенные к настоящему моменту исследования показали, что именно детское и подростковое ожирение особенно отягощает прогноз по развитию эндокринных, сосудистых и других осложнений, не только ухудшающих здоровье, но и приводящих к преждевременной смерти. Наиболее выраженные атерогенные изменения липидного спектра отмечены у взрослых, страдавших ожирением с семилетнего возраста. При катамнестическом исследовании было установлено, что среди лиц с метаболическим синдромом 95 % имели ожирение с дошкольного возраста. Показано, что

избыточное накопление жировой массы в критические периоды роста (во внутриутробном периоде и в пубертате) представляет менее благоприятный и устойчивый к коррекции тип ожирения. В связи с признанием в настоящее время возможности дебюта СД 2 в детском возрасте новым и важным для решения стал вопрос определения предикторов для формирования групп риска с целью последующего обследования и ранней диагностики нарушений углеводного метаболизма. Среди предикторов СД 2 у детей ожирение или избыток веса экспертами международной ассоциации диабета у детей и подростков признаны единственным постоянным фактором, два же других из четырех возможных могут варьировать [9–11].

Известно, что в формировании ожирения играют роль как факторы наследственной предрасположенности (генетические), так и факторы внешней среды. Среди генетических факторов основное значение имеют гены, продукты экспрессии которых имеют отношение к ключевым механизмам обмена веществ (активность ферментов, в т.ч. липазы, окислительный потенциал мышечной и жировой ткани, посталиментарный термогенез), гены-регуляторы аппетита и вкусовых предпочтений, а также гены-регуляторы инсулинорезистентности и секреции лептина. Однако немаловажную роль в генезе ожирения имеют факторы внешней среды — социальные, пищевые, психологические, поведенческие. Современное общество провоцирует ожирение, способствуя потреблению высококалорийной пищи с большим содержанием жиров, в то же время, благодаря техническому прогрессу, стимулируя малоподвижный образ жизни. Важную роль в формировании избытка веса играют сложившиеся социальные, пищевые и поведенческие стереотипы в семье и микроокружении ребенка, когда пища может одновременно выполнять многофункциональную роль, являясь способом поощрения, выражением любви и заботы, напротив, заменой родительского внимания, методом «заедания» стрессов и т.д. В результате формируются патологические типы пищевого поведения (ПП), к которым может существовать наследственная предрасположенность, потенцируемая порочными пищевыми привычками в семье и надежно закрепляемая в сознании ребенка с раннего возраста. Существуют 3 основных типа ПП: экстернальное, в основе которого лежит медленно формирующееся чувство насыщения, стимулом к приему пищи у таких людей являются не физиологические факторы, а внешние стимулы, такие, как красивая еда, принимающий пищу человек, реклама, заставляющие ребенка съесть все, что он видит перед собой,

переесть «за компанию», перекусывать на улице. В тоже время повышенная реакция на внешние стимулы характерна и для здоровых людей, однако разница состоит в количестве времени прошедшем от последнего приема пищи. Эмоциогенный тип ПП характеризуется тем, что стимулом к приему пищи является эмоциональный дискомфорт, еда при этом играет роль лекарства, приносящего не столько насыщение, сколько успокоение. Различают компульсивное и ночное эмоциогенное переедание, для компульсивного характерны ограниченные во времени приемы большого количества пищи без чувства голода, в это время ребенок испытывает ярко выраженное чувство вины и старается, чтобы в этот момент его никто не видел. В основе ночного переедания лежит прямая взаимосвязь состояния бодрствования и сна от чувства голода и сытости, когда прием пищи становится необходимым физиологическим сигналом для снижения активности центральной нервной системы (ЦНС) и стимулом для засыпания. При данном типе ПП характерно воздержание от приемов пищи в первой половине дня с целью поддержания активности ЦНС и работоспособности, и переедание в вечернее и ночное время для расслабления и успешного засыпания. В таком случае ребенок без обильных и неоднократных приемов пищи страдает бессонницей, сон становится поверхностным, тревожным. Ограничительный тип ПП сопровождается безуспешными попытками избыточного, бессистемного, строгого ограничения приема пищи, сменяющимися периодами обжорства и приводящими к тяжелому психологическому дискомфорту, приводящего в конечном итоге к тяжелой диетической депрессии. Первый тип наиболее характерен для детей более раннего возраста, второй и третий чаще формируются в школьном возрасте или у взрослых. В основе формирования нарушений ПП лежит несколько групп причин, среди которых можно выделить неуправляемые — наследственная дисфункция церебральных систем (серотонинергическая недостаточность), регулирующих прием пищи. Данный механизм впервые в эксперименте был описан J.J. Wurtman и R.J. Wurtman [14]. Следующие группы факторов относятся к условно управляемым — особенности личности (интеллект, социальный статус, степень стрессоустойчивости и стрессодоступности) и управляемым — особенностями семейных традиций отношения к еде, воспитание детей в раннем возрасте, когда закладывается неправильный пищевой стереотип (доминирование еды, отсутствие духовных, интеллектуальных и эстетических источников получения удовольствия, неумение матери правильно распознать причину беспокойства ребенка, что вырабатывает неправиль-

ный стереотип дифференцировки ощущений ребенком, кормление ребенка как основное проявление любви матери и другие). Именно последняя группа причин, вследствие своей управляемости, является целевой при планировании комплекса мероприятий по коррекции ПП. При этом следует понимать, что уже сформированные стереотипы ПП следует рассматривать, как серьезную психологическую зависимость, подобную алкогольной, наркотической и проч. Поэтому коррекция установившихся типов патологического пищевого поведения почти так же сложна, как и лечение других вышеназванных зависимостей, и обязательно должна включать многокомпонентную помощь, включая поведенческую терапию и психологическую поддержку. Специальным вопросам, связанным с коррекцией патологических типов пищевого поведения, к сожалению, до настоящего времени уделяется недостаточно внимания как самими пациентами, так и лечащими врачами, в то время как следует понимать, что данные расстройства представляют собой серьезную психологическую, а иногда психоневрологическую патологию, в коррекцию которой должны включаться специалисты психологи и неврологи в составе комплексной программы лечения и реабилитации пациентов с ожирением [12–14].

Таким образом, изучение характера и стереотипов ПП представляется важной и актуальной задачей в рамках борьбы с ожирением.

Пациенты и методы

В исследование включено 45 детей в возрасте от 9 до 17 лет (средний возраст 13,9 лет), находившихся на обследовании и лечении в ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова в период 2012–2013 гг. Из них 25 детей (средний возраст 13,3 лет), составляющих основную группу, имели избыток массы тела и ожирение (ИМТ > 85 перцентиля для данного возраста и пола). Критерием исключения был вторичный генез ожирения (генетические синдромы, эндокринные заболевания, ожирение вследствие травм гипоталамо — гипофизарной области). Группу контроля составили 20 детей с нормальной массой тела (ИМТ < 85 перцентиля для данного возраста и пола) Дети группы контроля были сопоставимы по полу и возрасту и не имели на момент включения в исследование острых и обострения хронических заболеваний. Дети, включенные в обследование, постоянно проживали в Северо — Западном регионе РФ. Всем было проведено антропометрическое обследование — измерение массы тела, роста, подсчет ИМТ [по формуле: вес (кг) / рост (м²)]. Дальнейшая оценка результатов ИМТ проведена по стандартизированным перцентильным таблицам (WHO,

Таблица 1

АНКЕТА — ОПРОСНИК ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ DEBQ

№	Вопросы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1	Если Ваш вес начинает нарастать, едите ли Вы меньше обычного?					
2	Стараетесь ли Вы есть меньше, чем Вам хотелось бы, во время обычного приема пищи (завтрак, обед, ужин)?					
3	Часто ли Вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о Вашем весе?					
4	Аккуратно ли Вы контролируете количество съеденного?					
5	Выбираете ли Вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть?					
6	Если Вы переели, будете ли Вы на следующий день есть меньше?					
7	Стараетесь ли Вы есть меньше, чтобы не поправиться?					
8	Часто ли Вы стараетесь не есть между обычными приемами пищи из-за того, что следите за своим весом?					
9	Часто ли Вы стараетесь не есть вечерами, потому что следите за своим весом?					
10	Имеет ли значение Ваш вес, когда Вы что-либо едите?					
11	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы раздражены?					
12	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам нечего делать?					
13	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы подавлены или обескуражены?					
14	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам одиноко?					
15	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вас кто-то подвел?					
16	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам что-либо препятствует, встает на Вашем пути, или нарушаются Ваши планы, либо что-то не удается?					
17	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы почувствуете какую-нибудь неприятность?					
18	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы встревожены, озабочены или напряжены?					
19	Возникает ли у Вас желание есть, когда «все не так», «все валится из рук»?					
20	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы испуганы?					
21	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы разочарованы, когда разрушены Ваши надежды?					
22	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы взволнованы, расстроены?					
23	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы скучаете, утомлены, беспокойны?					

№	Вопросы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
24	Едите ли Вы больше, чем обычно, когда еда вкусная?					
25	Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли Вы больше обычного?					
26	Если Вы видите вкусную пищу и чувствуете ее запах, появляется ли у Вас желание есть?					
27	Если у Вас есть что-то вкусненькое, съедите ли Вы это немедленно?					
28	Если вы проходите мимо булочной (кондитерской), хочется ли Вам купить что-то вкусное?					
29	Если Вы проходите мимо закусочной или кафе хочется ли Вам купить что-то вкусное?					
30	Когда Вы видите как едят другие, появляется ли у Вас желание есть?					
31	Можете ли Вы остановиться, если едите что-то вкусное?					
32	Едите ли больше, чем обычно, в компании (когда едят другие)?					
33	Когда Вы готовите пищу, часто ли пробуете ее?					

2007) и таблицам Z — score для оценки стандартного отклонения SD (Standart Deviation) [15]. Для оценки ПП у детей и подростков с избытком веса и ожирением проведено исследование с использованием стандартизированной анкеты-опросника DEBQ (Табл. 1). Опросник состоит из 33 вопросов, каждый из которых имеет 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто», которые впоследствии оцениваются по шкале от 1 до 5, за исключением 31 — го пункта, имеющего обратные значения. Вопросы 1–10 представляют шкалу ограничительного, 11–23 — эмоциогенного и 24–33 — экстернального ПП. Средние показатели (сумма значений ответов разделенная на количество вопросов по каждой шкале) сопоставлялись с имеющимися стандартными значениями. Ключ анкеты: средние показатели ограничительного, эмоциогенного и экстернального ПП составляют 2.4, 1.8 и 2.7 балла соответственно, превышение данных значений свидетельствует о наличии патологического типа ПП [16].

Статистическая обработка полученных данных проводилась в среде пакета Excel 2003 for Windows XP с использованием критерия χ^2 для сопоставления частотных характеристик показателей. Значимость различий принималась за достоверную при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам обследования 76 % детей основной группы (19 человек) имели патологические типы пищевого поведения. Обследованные дети

показали как изолированные, так и сочетанные варианты нарушений ПП. Из них 12 человек (63 %) имели изолированно ограничительный тип, 3 человека (16 %) — изолированно экстернальный тип ПП и 4 человека (21 %) имели сочетание нескольких вариантов ПП. У 3 детей (16 %) выявлено сочетание трех типов нарушения ПП и у 1 ребенка (5 %) имелось сочетание ограничительного и эмоциогенного типов. При анализе общей структуры ограничительного ПП изолированно и в сочетании имели 16 человек, экстернальное 6 человек, эмоциогенное (только в сочетании) 4 человека.

В группе контроля у 80 % детей (16 человек) было выявлено наличие патологических типов ПП. Также имели место изолированные и сочетанные варианты нарушений ПП. Из них 4 человека (25 %) имели изолированно ограничительный тип, 3 человека (19 %) — изолированно экстернальный, 1 человек (6 %) — изолированно эмоциогенный вариант патологического ПП. Сочетание трех типов выявлено у 1 человека (6 %), сочетание ограничительного и экстернального у 3 человек (19 %), эмоциогенного и экстернального у 4 человек (25 %). В общей структуре ограничительное ПП изолированно и в сочетании имели 8 человек, экстернальное 11 человек, эмоциогенное 6 человек.

При сравнении количественной представленности нарушений ПП в целом не получено значимых различий у детей с избытком веса и ожирением и детей с нормальной массой тела (соответственно 76 % и 80 %; $p > 0,05$). При сравнительном анализе отдельных типов ПП установлено достоверное

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТИПОВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
С ИЗБЫТОЧНОЙ И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

Показатель (вариант патологического пищевого поведения [ПП] в общей структуре)	Группа 1 (ИМТ > 85 перцентиля, n = 25чел.)	Группа 2 (ИМТ < 85 перцентиля, n = 20 чел.)	Критерий χ^2	p
Патологический тип ПП (чел.)	19	16	0,1	> 0,05
Экстернальный тип ПП (чел.)	6	11	4,8	< 0,05
Ограничительный тип ПП (чел.)	16	8	3,26	> 0,05
Эмоциогенный тип ПП (чел.)	4	6	1,15	> 0,05
Сочетание типов (чел.)	4	8	3,2	> 0,05

преобладание экстернального типа ПП в группе контроля (55 % против 24 % у детей с избыточной массой тела, $p < 0,05$). При этом значимых различий встречаемости эмоциогенного (16 % в группе с избытком массы против 30 % в группе контроля; $p > 0,05$) и ограничительного (64 % в группе с избытком массы против 40 % в группе контроля; $p > 0,05$), а также сочетания нескольких типов ПП (21 % против 50 %; $p > 0,05$) в сравниваемых группах не было установлено [таблица 2].

Таким образом, у детей с избытком массы тела, первичным экзогенно — конституциональным ожирением и нормальной массой тела с сопоставимой частотой встречались патологические типы ПП. У детей с избытком массы тела и ожирением с несколько большей частотой встречался ограничительный тип нарушения ПП (63 % в основной группе против 25 % в группе контроля), однако различия не были статистически значимы ($p > 0,05$). Неожиданными оказались данные о значимо более высокой представленности экстернального ПП у детей с нормальной массой тела. Полученные результаты могут объясняться мультифакторным генезом ожирения, когда молекулярные и эпигенетические предикторы в определенной степени способны нивелировать влияние внешнесредовых воздействий, к которым относится нарушение ПП, что, однако, не позволяет исключить вероятность патологической весовой динамики в перспективном прогнозе. Сведения о распространенности патологических стереотипов питания, в том числе среди детей, пока не имеющих избыточного веса, имеют важное истораживающее значение, так как отсутствие избытка веса в момент исследования не гарантирует протекцию ожирения в будущем. Эмоциогенный тип ПП наиболее редко встречался в обеих группах. Это, вероятно, связано с нетипичностью данного тяжелого расстройства ПП для детского возраста.

В заключение, основываясь на полученных нами данных о высокой представленности нарушений ПП среди обследованных детей, представляется целесообразным акцентировать внимание на некоторых важных аспектах формирования правильных стереотипов питания с раннего возраста. Важность данных мероприятий тем более значима, что именно они относятся к единственно управляемым факторам в превенции избытка веса и ожирения у детей и подростков. К ним относятся: воспитание ПП в семье с раннего возраста — обучение ребенка различать чувство голода и эмоционального дискомфорта, формирование отличных от приема пищи способов поощрения, привлечения внимания родителей и расслабления (совместное времяпрепровождение, беседы родителей с ребенком, физические упражнения, аутогенная тренировка, танцы, музыка, живопись, водные процедуры и т. д.); постепенное исключение из рациона высококалорийных продуктов; прием пищи не на ходу, а в определенное время, в определенном месте, за хорошо сервированным столом в комнате, а не на кухне; есть надо медленно, хорошо пережевывая пищу, можно нарезать ее на маленькие кусочки, в середине прерваться на 3–5 минут, затем продолжить, получать от еды удовольствие; все пищевые ограничения обязательно распространять на всю семью, избегать хранения дома продуктов, которые запрещены в питании ребенка, члены семьи должны быть не пассивными наблюдателями, а активными участниками и единомышленниками; избегать ситуаций, способствующих перееданию; понимать, что лекарственные препараты могут лишь временно помочь адаптироваться к правильному питанию и ПП.

Литература

1. *August G.P., Caprio S., Fennoy I. et al.* Prevention and Treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 12. — P. 4576–4599.
2. *Кузнецова И.В., Евстигнеева Е.Е.* Ожирение и здоровье женщин в пубертате и репродуктивном периоде. М., 2009. — 64 с.
3. *Дедов И.И., Петеркова В.А.* Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
4. *Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Буданова М.В.* Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома. // *вопросы детской диетологии.* — 2012. — Т. 10, № 5. — С. 23–30.
5. *Freedman D.S., Laura Kettel Khan, Mary K. Serdula et al.* The Relation of Childhood BMI to Adult Adiposity: The Bogalusa Heart Study // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115, № 1. — P. 21–28.
6. *Bray G.A.* Predicting obesity in adults from childhood and adolescent weight // *Am J Clin Nutr.* — 2002. — Vol. 76. — P. 497–498.
7. *Guo S.S., Wu W., Chumlea W.C., Roche A.F.* Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence // *Am J Clin Nutr.* — 2002. — Vol. 76. — P. 653–658.
8. *Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al.* Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59. — P. 1498–1509.
9. *Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Amemiya S. et al.* Type 2 diabetes in the child and adolescent. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // *Pediatric Diabetes.* — 2009. — Vol. 10, № 12. — P. 17–32.
10. *Никитина И.Л., Скородок Ю.Л., Дитковская Л.В., Гринева Е.Н.* Сахарный диабет у детей и подростков. Учебное пособие. — СПб, 2010. — 99 с.
11. *Zimmet P., Alberti K. George M.M., Kaufman F. et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // *Pediatric Diabetes.* — 2007. — Vol. 8. — P. 299–306.
12. *Вознесенская Т.Г.* Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // *Ожирение и метаболизм.* — 2004. — № 2. — С. 2–6.
13. *McElroy S.L., Arnold L.M., Shapira N.A. et al.* Topiramate in the treatment of binge eating disorders associated with obesity: a randomized, placebo controlled trial // *Am. J. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 160. — P. 255–261.
14. *The psychobiology of bulimic.* / Ed. By J.I. Hudson, H.G. Pope // *Wurtman J.J.* — 1977: Washington. D.C.A.P.P. — P. 229–239.
15. [Электронный ресурс]: URS: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html (дата обращения: 10.04.2013).
16. *Dutch Eating Behavior Questionnaire.* // *International Journal of Eating Disorders.* — 1986. — Vol. 5, № 2. — P. 295–315.

СВЯЗЬ ГИРСУТИЗМА, НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И ВЫРАЖЕННОСТИ СТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН ПО ДАННЫМ АНГИОГРАФИИ

П.В. Попова^{1,2}, О.В. Мищенко²

¹ ФГБУ «Федеральный Центр Сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Попова Полина Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ эндокринных заболеваний у беременных ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, ассистент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; *Мищенко Ольга Викторовна* — студентка 5 курса Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Институт эндокринологии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 19734. E-mail: pvrpova@yandex.ru (Попова Полина Викторовна).

Резюме

Целью работы явилось изучение распространенности стеноза коронарных артерий у женщин пери- и постменопаузального возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), гирсутизмом и нарушениями менструального цикла. Материалы и методы: обследовано 198 женщин в возрасте старше 40 лет, которым выполнена коронарная ангиография по поводу ИБС или патологии клапанов сердца. Проводилось анкетирование, объективный осмотр, и сопоставление данных с результатами коронарографии. Результаты: Стеноз левой коронарной артерии более 50 % встречался в 2 раза чаще у женщин с нарушением менструального цикла, по сравнению с женщинами с регулярным менструальным циклом (в 24,4 % и 11,6 % случаев, соответственно, $p = 0,042$). Стеноз передней межжелудочковой артерии более 50 % наблюдался чаще у женщин с гирсутизмом, чем без него (57 % vs 40 % случаев, $p = 0,045$). Вывод: клинические признаки СПКЯ ассоциированы с более выраженным стенозом коронарных артерий.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гирсутизм, нарушение менструального цикла, стеноз коронарных артерий.

ASSOCIATION BETWEEN HIRSUTISM, MENSTRUAL CYCLE ABNORMALITIES AND EXTENT OF CORONARY A RTERY DISEASE IN WOMEN UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY

P.V. Popova^{1,2}, O.V. Mischenkova²

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Saint -Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Endocrinology, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: pvpopova@yandex.ru (Polina V. Popova — PhD., head of the laboratory of endocrinology diseases in pregnancy).

Abstract

Objective: To determine the prevalence of coronary artery stenosis in peri-and postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS), hirsutism and menstrual irregularities. **Materials and Methods:** We investigated 198 women who underwent coronary angiography for chest pain or valvular disease. Comparison of the data from medical cards, gynecological history and physical examination with the results of coronary angiography was performed. **Results:** stenosis of the left coronary artery 50 % was 2 times higher in women with menstrual irregularities, compared with women with regular menstrual cycles (24.4 % and 11.6 %, respectively, $p = 0.042$). Stenosis of the left anterior descending artery of more than 50 % was observed more frequently in women with hirsutism than in those without (57 % vs 40 %, $p = 0.045$). **Conclusion:** clinical signs of PCOS are associated with more pronounced coronary artery stenosis.

Key words: polycystic ovary syndrome, hirsutism, menstrual disorders, coronary artery stenosis.

Статья поступила в редакцию 03.04.13, принята к печати 10.05.13.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным эндокринным заболеванием у женщин и встречается по разным данным у 5–10 % женщин репродуктивного возраста [1]. Диагноз СПКЯ базируется на сочетании хотя бы 2 из 3 признаков: нарушения менструального цикла, поликистозных яичников и гиперандрогемии [2].

Во многих исследованиях была продемонстрирована связь СПКЯ и инсулинорезистентности независимо от индекса массы тела (ИМТ) [3]. С инсулинорезистентностью связывают увеличение частоты развития нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета (СД) [4] и других факторов риска сердечно-сосудистой патологии, включающих атерогенный липидный профиль [5], изменения гемостаза, предрасполагающие к увеличенному тромбообразованию [6] и повышение маркеров хронического воспаления [7].

В математической модели продемонстрировано, что риск инфаркта миокарда у женщин с СПКЯ выше (относительный риск 7,4), чем у женщин без этой патологии [8].

В тоже время, данных, подтверждающих частоту развития конкретных сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СПКЯ и изолированными симптомами (гирсутизм, нарушения менструального цикла), существует не так много, а представленные данные противоречивы. В исследовании Shaw L.J et al. показано, что у женщин с клиническими признаками СПКЯ был более выраженный коронарный атеросклероз и более низкий уровень 5-летней выживаемости без кардиоваскулярных событий, чем женщины без клинических признаков СПКЯ [9]. В то же время, в некоторых исследованиях [10, 11] не было выявлено повышения смертности от кардиоваскулярных заболеваний у женщин с СПКЯ.

Цель работы

Цель работы — изучить частоту выявления стеноза коронарных артерий по данным коронарной ангиографии у женщин с клиническими признаками СПКЯ (гирсутизмом, нарушениями менструального цикла и их сочетанием) и без них в анамнезе.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 198 женщин в возрасте 40 лет и старше, которым в ФЦЭСКО им. Алмазова в 2012 году была выполнена коронарная ангиография по поводу ИБС или предстоящей операции на клапанах сердца. Было проведено анкетирование, сбор анамнеза с уточнением характера менструального цикла, возраста наступления менопаузы, наличия бесплодия в анамнезе. Под нарушением менструального цикла понимали наличие олигоменореи (менее 9 менструальных циклов в год) или аменореи. Объективный осмотр включал в себя оценку росто-весовых показателей и гирсутное число по шкале Ферримана-Голлвея (больше 8 баллов оценивали как гирсутизм). Были выделены группы пациенток с гирсутизмом, с нарушением менструального цикла, их сочетанием (что расценивали как вариант СПКЯ) и контрольная группа без этих симптомов. Был произведен анализ данных коронарографии и сравнение частоты выявления стеноза коронарных артерий в указанных группах.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 17,0 для Windows. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Оценку значимости различий между группами проводили при помощи тестов Стьюдента и Манна-Уитни. Частоту встречаемости признака оценивали с помощью метода χ^2 -квadrat и точного теста Фишера.

Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН
С СПКЯ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

	Контроль N = 95	С СПКЯ N = 31	P
Возраст, лет	64,9 ± 9,7	64,8 ± 9,3	0,66
ИМТ, кг/м ²	28,1 ± 5,3	28,88 ± 5,5	0,48
Ожирение	76 %	77 %	0,685
Гипертоническая болезнь	76 %	74 %	0,846
ИБС	83 %	84 %	0,823
Невынашивание беременности	6 %	19,4 %	0,042
СД 2 типа	24,2 %	25,8 %	1,0
Стеноз более 50 %			
ЛКА	11,6 %	22,6 %	0,145
ПМЖА	40 %	54,8 %	0,210
ОА	27,4 %	45,2 %	0,077
ПКА	30,5 %	45,2 %	0,190
Стеноз какой либо коронар- ной артерии	59 %	74,2 %	0,141

Примечание: СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ИМТ — индекс массы тела, ЛКА — левая коронарная артерия; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН
С ГИРСУТИЗМОМ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

	Контроль N = 95	Гирсутизм N = 56	P
Возраст, лет	64,9 ± 9,7	67,3 ± 9,4	0,145
ИМТ, кг/м ²	28,1 ± 5,3	29,3 ± 5,6	0,158
Ожирение	76 %	74,5 %	0,503
Гипертоническая болезнь	76 %	75 %	0,628
ИБС	83 %	84 %	0,550
Невынашивание беременности	6 %	17,9 %	0,032
СД 2 типа	24,2 %	26,8 %	0,725
Стеноз более 50 %			
ЛКА	11,6 %	16,1 %	0,463
ПМЖА	40 %	57 %	0,045
ОА	27,4 %	42 %	0,073
ПКА	30,5 %	39,3 %	0,290
Стеноз какой либо коронар- ной артерии	59 %	73 %	0,082

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЛКА — левая коронарная артерия; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия.

Таблица 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА
И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

	Контроль N = 95	НМЦ N = 78	P
Возраст, лет	64,9 ± 9,7	64,5 ± 9,1	0,801
ИМТ, кг/м ²	28,1 ± 5,3	27,8 ± 4,5	0,547
Ожирение	76 %	73,3 %	0,946
Гипертоническая болезнь	76 %	74,4 %	0,691
ИБС	83 %	82 %	0,662
Невынашивание беременности	6 %	15,4 %	0,078
СД 2 типа	24,2 %	15,4 %	0,184
Стеноз более 50 %			
ЛКА	11,6 %	24,4 %	0,042
ПМЖА	40 %	44,9 %	0,539
ОА	27,4 %	35,9 %	0,251
ПКА	30,5 %	41 %	0,155
Стеноз какой либо коронарной артерии	59 %	62,8 %	0,641

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЛКА — левая коронарная артерия; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; НМЦ — нарушение менструального цикла.

Результаты

Обследовано 198 женщин (средний возраст 65 ± 9,5 лет, средний индекс массы тела 28,2 кг/м²). В структуре обследованных у 56 (27,8 %) женщин был гирсутизм, 78 (37,8 %) женщин отмечали нарушения менструального цикла в анамнезе, 95 женщин не имели этих симптомов и составили группу контроля. У 31 (15,6 %) женщины было сочетание этих симптомов, что расценивалось, как СПКЯ.

Сравнительная характеристика женщин с СПКЯ и группы контроля представлена в таблице 1. Группа женщин с СПКЯ и группа контроля не отличались по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). При этом в обеих группах большинство женщин имели избыточный вес или ожирение (73 и 76 %, соответственно). В группе женщин с СПКЯ чаще имело место невынашивание беременности по сравнению с группой контроля. Гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа встречались одинаково часто в группе женщин с СПКЯ и группе контроля.

При сравнении данных коронарографии у женщин с признаками СПКЯ стеноз левой коронарной артерии (ЛКА), правой коронарной артерии (ПКА)

и огибающей артерии (ОА) более 50 % встречался чаще, чем у женщин контрольной группы, но различие не достигло статистической значимости, возможно, в связи с недостаточной численностью выборки (Табл. 1).

При сравнении женщин с гирсутизмом и женщин из контрольной группы представлены в таблице 2. Группы не различались по возрасту и ИМТ. Выявлено, что у женщин с гирсутизмом чаще встречался стеноз ПМЖА (57 % vs 40 %, p = 0,045). В остальных исследуемых артериях отмечалась такая же тенденция, но без статистической достоверности, что можно связать с недостаточной численностью выборки. (Табл. 2)

Частота стеноза коронарных артерий более 50 % у женщин с нерегулярным менструальным циклом была выше, чем у женщин с регулярным циклом, например стеноз в левой коронарной артерии у женщин с НМЦ составил 24,4 % против 11,6 % у женщин с регулярным циклом (p = 0,042) (Табл. 3).

При сравнении групп с изолированным бесплодием и невынашиванием беременности и без него не было достоверных различий по частоте выявления коронарного стеноза.

Обсуждение

В данном исследовании продемонстрирована более высокая частота выявления стеноза отдельных коронарных артерий у женщин с такими симптомами СПКЯ, как нарушение менструального цикла и гирсутизм в анамнезе, по сравнению с женщинами без этих нарушений. Полученные результаты согласуются с данными R.A. Wild et al., которые также выявили связь гирсутизма с признаками коронарного атеросклероза по данным ангиографии [12]. В то же время, не выявлено достоверных различий по частоте выявления коронарных стенозов у женщин с предполагаемым фенотипом СПКЯ (сочетанием этих симптомов) и группы контроля. Возможно, это обусловлено недостаточной численностью выборки.

Ограничением данной работы также является отсутствие информации о структуре яичников, что не позволило проанализировать отдельные фенотипы СПКЯ. С другой стороны, это, вероятно, привело к занижению распространенности СПКЯ в обследованной выборке женщин, хотя она и так превысила популяционные данные (15,6 % vs 5-10 %) [1].

Также обращает внимание, отсутствие различий в распространенности сахарного диабета, гипертонической болезни и ИБС у женщин с СПКЯ и группы контроля. Вероятно, это обусловлено тем, что большинство обследованных женщин (82 %) были направлены на коронарную ангиографию по поводу наличия симптомов ИБС и исходно имели очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Учитывая, что большая частота стеноза некоторых коронарных артерий выявлена у женщин с признаками СПКЯ в анамнезе даже при сравнении с контрольной группой женщин, имеющих также высокий сердечно-сосудистый риск, а также более высокую частоту выявления СПКЯ в обследованной группе женщин (большинство из которых имели клинические признаки ИБС) по сравнению с популяционными данными, можно предполагать, что СПКЯ вносит вклад в повышение сердечно-сосудистого риска.

Выводы

Симптомы СПКЯ в анамнезе ассоциированы с большей выраженностью ангиографических признаков ИБС у женщин в пери- и постменопаузе.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения риска развития ИБС и сердечно-сосудистых событий у женщин с СПКЯ.

Литература

1. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 9, № 11. — P. 4237–4245.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* — 2004. — Vol. 81, P. 19–25.
3. Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W. et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome // *Diabetes*. — 1989. — Vol. 38, № 9. — P. 1165–1174.
4. Legro R.S., Kusanman A.R., Dodson W.C., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women // *JCEM* — 1999. — Vol. 84, № 1 — P. 165 — 169.
5. Talbott E.O., Zborowski J.V., Boudreaux M.Y. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence // *Minerva Ginecol.* — 2004. — Vol. 56 — P. 27–39
6. Hoffman L.K., Ehrmann D.A. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 4, № 4. — P. 215–222.
7. Orio Jr. F., Palomba S., Cascella T. et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 11. — P. 6072–6076.
8. Dahlgren E., Janson P.O., Johansson L., Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1992. — Vol. 71, № 8. — P. 599–604.
9. Shaw L.G., Bairey Merz C.N., Aziz R. et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health — National heart, lung, and Blood Institute (NHLBI) — sponsored women's ischemic Syndrome evaluation (WISE) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4237–4245.
10. Schmidt J., Landin-Wilhelmsen K., Brannstrom M., Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 3794–3803
11. Wild S., Pierpoint T., McKeigue P., Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2000. — Vol. 52. — P. 595–600.
12. Wild R.A., Grubb B., Hartz A., Van Nort J.J., Bachman W., Bartholomew M. 1990 Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril*. — 1990. — Vol. 54. — P. 255–259.

ХРОНИЧЕСКАЯ АЛКОГОЛИЗАЦИЯ И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ мРНК ГРЕЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА В МОЗГЕ КРЫС

*М.И. Айрапетов, Э.А. Сексте, Е.Р. Бычков, П.П. Хохлов,
Р.О. Роик, А.А. Лебедев, А.А. Байрамов, П.Д. Шабанов*

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, Россия*

*ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Айрапетов Марат Игоревич — младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН; *Сексте Эдгар Артурович* — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН; *Бычков Евгений Рудольфович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН; *Хохлов Платон Платонович* — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН; *Роик Роман Олегович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН; *Лебедев Андрей Андреевич* — доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН; *Байрамов Алекбер Азизович* — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической эндокринологии с группой нейроэндокринологии института эндокринологии ФГБУ «Федеральный центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Шабанов Петр Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН.

Контактная информация: НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, ул. акад. Павлова, 12, Санкт-Петербург, Россия, 197376. Тел. (812)234–5447. E-mail: pdshabanov@mail.ru (Шабанов П.Д.)

Резюме

Целью работы явилось изучение экспрессии мРНК грелинового рецептора (рецептор стимулятора секреции гормона роста) в структурах мозга у крыс в условиях длительной (6 мес) алкоголизации и отмены алкоголя. Хроническая алкоголизация не влияла на уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора во фронтальной коре, прилежащем ядре, миндалине, гипоталамусе, гиппокампе и вентральной тегментальной области. Отмена алкоголя вызывала разнонаправленные изменения в содержании мРНК грелинового рецептора в исследуемых структурах мозга. Уровень мРНК грелинового рецептора увеличивался в прилежащем ядре и вентральной тегментальной области мозга на 7-е сутки после отмены алкоголя по сравнению с контрольной группой и алкоголизированными животными. В тоже время содержание мРНК грелинового рецептора снижалось в гипоталамусе на 7-е сутки после отмены алкоголя по сравнению с группой алкоголизированных животных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что грелиновая система мозга участвует в формировании патологической зависимости к алкоголю. Однако отдельные компоненты грелиновой системы мозга реагируют разнонаправлено на отмену алкоголя. Экспрессия мРНК грелинового рецептора увеличивается в прилежащем ядре и вентральной тегментальной области, то есть структурах, ответственных за подкрепляющие эффекты алкоголя, и снижается в гипоталамусе, регулирующем пищевое поведение и энергетический обмен.

Ключевые слова: грелин, грелиновый рецептор, лимбическая система мозга, алкоголизация, отмена этанола.

CHRONIC ALCOHOLIZATION AND THE EXPRESSION OF GHRELIN RECEPTOR MRNA IN THE RAT BRAIN

*M.I. Airapetov, E.A. Sekste, E.R. Bychkov, P.P. Khokhlov,
R.O. Roik, A.A. Lebedev, A.A. Bairamov, P.D. Shabanov*

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS, 12, Acad. Pavlov street, Saint-Petersburg, Russia. Phone: 8–812–234–5651. E-mail: pdshabanov@mail.ru (Shabanov Petr Dmitrievich — M.D., PhD, D.Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Anichkov Dept. of NeuroPharmacology).

Abstract

The paper was aimed to study the expression of ghrelin receptor (growth hormone secretagogue receptor) mRNA in the brain structures in chronic alcoholization for 6 months and withdrawal of ethanol for 1 and 7 days. The level of ghrelin receptor mRNA was measured by quantitative real-time PCR method. There was no significant difference in ghrelin receptor mRNA expression levels in the frontal cortex, nucleus accumbens, amygdala, hippocampus, hypothalamus and ventral tegmental area in nonalcoholic and alcoholized rats. The withdrawal of ethanol led to different changes in ghrelin receptor mRNA expression in the structures studied. At the 7th day of alcohol withdrawal, the increase in concentrations of ghrelin receptor mRNA in the nucleus accumbens and ventral tegmental area and the decrease of ghrelin receptor mRNA expression levels in the hypothalamus was registered in alcoholized and control rats. The results demonstrate alterations in the expression of the ghrelin receptor mRNA in brain regions implicated in the pathophysiology of alcohol addiction. At the same time, different components of the brain ghrelin system can reply unequal. First of all, the ghrelin receptor mRNA expression is increased in the nucleus accumbens and ventral tegmental area, the structures responsible for reinforcing effects of ethanol, and is decreased in the hypothalamus controlling food behavior and energy metabolism.

Key words: ghrelin, ghrelin receptor, limbic system of the brain, alcoholization, ethanol withdrawal.

Статья поступила в редакцию 11.05.13, принята к печати 20.05.13.

Одной из основных нейромедиаторных систем мозга, участвующих в механизмах положительного подкрепления и формирования алкогольной и наркотической зависимости, является мезкортиколибическая дофаминергическая система [1–3]. Эндогенные нейропептиды (субстанция Р, нейротензин, холецистокинин), изменяя активность дофаминергической системы мозга, могут влиять на потребление наркотиков и алкоголя у экспериментальных животных [4–6]. В последние годы в качестве возможного эндогенного нейромодулятора дофаминергической системы рассматривается нейропептид грелин, роль которого активно исследуется в процессах наркотической и алкогольной зависимости [7–9].

Грелиновая система принимает участие в ряде физиологических функций, в частности, в регуляции пищевого поведения и массы тела, эндокринной функции (стимуляция секреции гормона роста), регуляции метаболизма липидов и глюкозы. Семейство грелина включает три пептида, биосинтез которых контролируется одним геном. Продуктами экспрессии грелинового

гена являются дезацил-грелин, ацилированный грелин и обестатин. Грелин преимущественно синтезируется в желудке и секретируется в общий кровоток. Посттрансляционное ацилирование грелина необходимо для его функциональной активности. Грелин ацилируется по третьему остатку серина ферментом грелин-О-ацилтрансферазой. Ацил-грелин оказывает свое действие через так называемый GHS (growth hormone secretagogue) рецептор 1a типа (GHS-R1a). Последний часто также обозначают как рецептор грелина (GRLN-R) [7, 10]. Дезацил-грелин не активирует GHS-R1a и не вызывает секрецию гормона роста *in vitro* и *in vivo* [11, 12].

мРНК GHS-R1a представлена в наибольших концентрациях в гипоталамусе и гипофизе. Высокий уровень мРНК GHS-R1a также наблюдается в гиппокампе, черной субстанции, вентральной тегментальной области, различных таламических ядрах, стволе и спинном мозге [13–16]. Такое широкое распределение GHS-R1a в мозге предполагает его участие в различных физиологических функциях организма.

Грелиновая система, по всей видимости, играет важную роль в процессах положительного подкрепления и формирования алкогольной зависимости. Так, длительная алкоголизация животных приводит к снижению уровня циркулирующего грелина в сыворотке крови [17]. Внутримозговое введение грелина повышает потребление алкоголя у экспериментальных животных, у нокаутных мышей по гену грелина снижена способность алкоголя стимулировать двигательную активность и высвобождение дофамина в прилежащем ядре [18]. Центральное или периферическое введение антагонистов рецептора GHS-R1a снижает потребление алкоголя у мышей [18, 19]. Экспрессия гена грелинового рецептора у крыс с высоким уровнем потребления алкоголя увеличена в прилежащем ядре, вентральной тегментальной области, миндалях, префронтальной коре и гиппокампе по сравнению с животными с низким уровнем потребления алкоголя [20].

Клинические данные также подтверждают роль GHS-R1a в регуляции потребления вызывающих зависимость веществ. Так, было обнаружено, что у больных алкоголизмом имеется связь между одним однонуклеотидным полиморфизмом в гене, кодирующем рецептор GHS-R1a, потреблением алкоголя, избыточным весом, а также курением [21, 22].

Целью настоящей работы явилось изучение экспрессии мРНК грелинового рецептора в структурах мозга у крыс в условиях длительной алкоголизации и отмены алкоголя.

Методы исследования

Опыты выполнены на 52 взрослых крысах самцах линии Вистар массой 250–300 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). В экспериментальных группах число животных колебалось в пределах от 10 до 14. Крысы содержались в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Процедура алкоголизации. 41 крысу подвергали полунасильственной алкоголизации 15 %-ным раствором этанола в качестве единственного источника жидкости при свободном доступе к брикетированному сухому корму в течение 6 месяцев. Контролем служили 11 крыс, содержащиеся на обычном водном режиме.

Биохимические исследования. Крыс декапитировали через 6 месяцев после хронической алкоголизации, через 1 и 7 суток после отмены алкоголя. Мозг выделяли на холоду, немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при тем-

пературе -80° до проведения анализа. Содержание мРНК грелинового рецептора определяли во фронтальной коре, прилежащем ядре, миндалях, вентральной тегментальной области, гипоталамусе и гиппокампе крыс.

Анализ экспрессии мРНК грелинового рецептора проводили методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени. Для анализа использовали следующие праймеры и зонды: грелиновый рецептор крысы (5'-CCTGGTGTCTTTGTCCTCTTCTAC-3', 5'-GTTCTGCCTCCTCCCAAGTCCC-3', JOE 5'-CTCCGCCATCGCTCATTGCTCTACACCC-3' BHQ-1), глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа крысы (5'-TGCACCACCAACTGCTTAG-3', 5'-GGATGCAGGGATGATGTTTC-3', FAM 5'-ATCACGCCACAGCTTCCAGAGGG-3' BHQ1). Тотальную РНК из тканей мозга выделяли с использованием тризола (Ambion) с последующей обработкой ДНКазой. Обратную транскрипцию проводили с использованием фермента M-MuLV обратной транскриптазы и oligo-dT праймеров. Полимеразную цепную реакцию выполняли с использованием Taq-полимеразы и специфических праймеров и зондов на амплификаторе «MX 3005» (Stratagene) TaqMan методом. Величину экспрессии грелинового рецептора в структурах мозга оценивали по количеству кДНК грелинового рецептора, нормированного к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитывали в относительных единицах по отношению к величине экспрессии грелинового рецептора в группе интактных животных [23].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи метода однофакторного дисперсионного анализа с последующими множественными межгрупповыми сравнениями по критерию *Ньюмана-Кейлса*. Данные представлены в виде «среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего арифметического».

Результаты и их обсуждение

Влияние длительной алкоголизации на экспрессию мРНК грелинового рецептора в структурах мозга крыс. Алкоголизация крыс 15 %-ным раствором алкоголя в течение 6 месяцев не влияла на уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в исследованных структурах мозга (рис. 1, 2). Однако в прилежащем ядре и гипоталамусе наблюдали тенденцию к увеличению мРНК грелинового рецептора, хотя и статистически не значимую, что можно рассматривать как развитие компенсаторных процессов в этих структурах мозга в ответ на снижение содержания ацилированного грелина

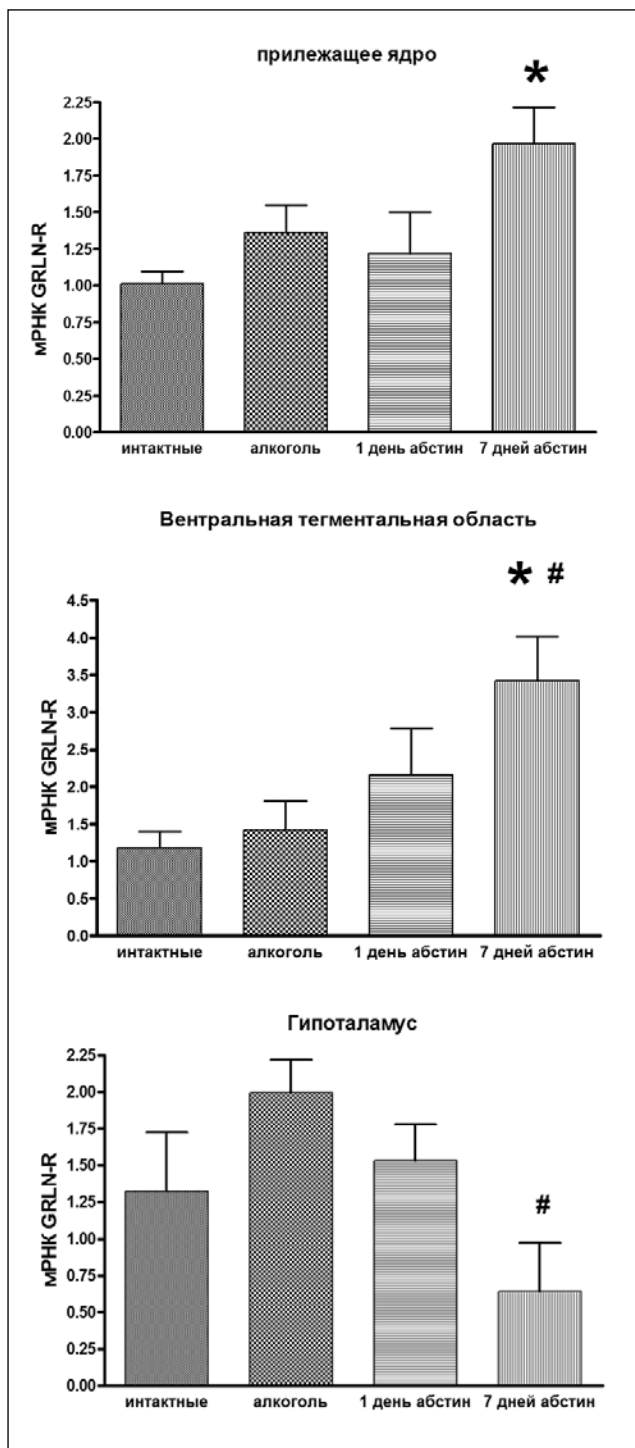


Рисунок 1. Уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в прилежащем ядре, вентральной тегментальной области и гипоталамусе. Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии грелинового рецептора в группе интактных животных

* — $p < 0,05$ по отношению к группе интактных животных; # — $p < 0,05$ по отношению к группе алкоголизованных крыс.

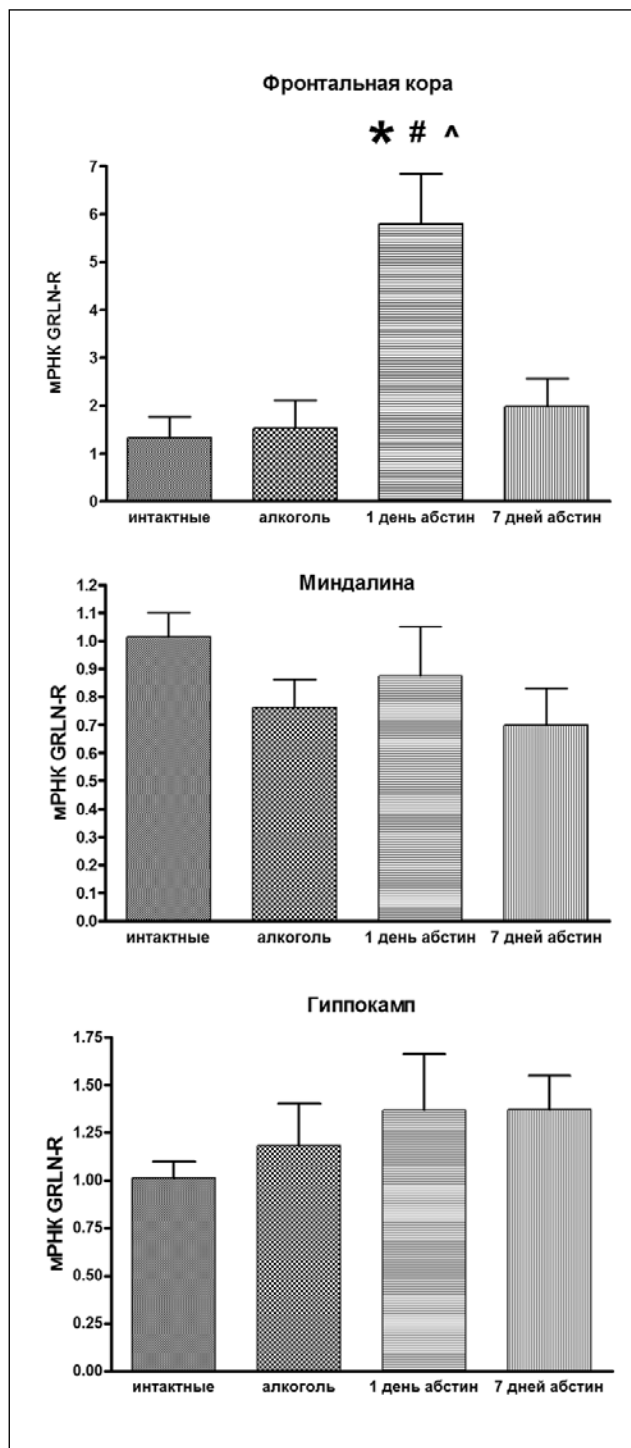


Рисунок 2. Уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора во фронтальной коре, миндалине и гиппокампе при хронической алкоголизации и через 1 и 7 дней после отмены алкоголя. Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии грелинового рецептора в группе интактных животных

* — $p < 0,05$ по отношению к группе интактных животных; # — $p < 0,05$ по отношению к группе алкоголизованных крыс; ^ — $p < 0,05$ по отношению к группе животных с отменой алкоголя в течение 7 дней.

в крови, развивающееся в процессе хронической алкоголизации [8, 9, 24, 25].

Изменение экспрессии мРНК грелинового рецептора в структурах мозга крыс во время отмены этанола. Через сутки после отмены алкоголя отмечали увеличение экспрессии мРНК во фронтальной коре, как по отношению к интактным, так и алкоголизированным животным. К 7-м суткам абстиненции уровень мРНК грелинового рецептора во фронтальной коре нормализовался, однако было отмечено его увеличение в вентральной тегментальной области и прилежащем ядре (рис. 1, 2). Эти структуры мозга тесно связаны с дофаминергической нейротрансмиссией и формированием психического компонента алкогольной зависимости. Показано, что введение грелина в вентральную тегментальную область увеличивает выделения дофамина в прилежащем ядре и локомоторную активность у крыс [26, 27]. Таким образом, увеличение уровня экспрессии мРНК грелинового рецептора в первые сутки после отмены алкоголя во фронтальной коре и на 7-е сутки в вентральной тегментальной области и прилежащем ядре может быть направлено на активацию дофаминергических механизмов и свидетельствовать о поддержании поискового поведения у животных (возобновления потребления алкоголя). В тоже время, уровень мРНК грелинового рецептора в гипоталамусе был достоверно снижен в сравнении с ее экспрессией у хронически алкоголизированных животных, что, возможно, связано с нормализацией уровня грелина в крови после отмены алкоголя и развитием компенсационных процессов в грелиновой системе [9, 24, 25].

Интересно отметить, что отдельные компоненты грелиновой системы мозга реагируют разнонаправлено на отмену алкоголя. Экспрессия мРНК грелинового рецептора увеличивается в прилежащем ядре и вентральной тегментальной области, структурах, ответственных за подкрепляющие эффекты алкоголя, и снижается в гипоталамусе, регулирующем главным образом пищевое поведение и энергетический обмен. Полученные данные указывают на сложность организации грелиновой системы в мозге и ее важную роль в регуляции различных функций организма.

Литература

1. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Участие ГАМК — и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2011. — Т. 97, № 8. — С. 804–813.

2. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Влияние внутриутробного действия этанола на созревание моноаминергических систем в развивающемся мозге крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2012. — Т. 98, № 2. — С. 142–151.

3. Koob G.F., Volkow N.D. Neurocircuitry of addiction // *Neuropsychopharmacology*. — 2010. — Vol. 35, № 1. — P. 217–238.

4. Анохина И. П., Проскуракова Т. В. Участие нейрорептида холецистокинина в механизмах регуляции эмоций и влечений // Вестник РАМН. — 2002. — № 6. — С. 36–40.

5. Николаев С.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Дамбинова С.А. Механизмы влияния центрального введения субстанции P на потребление этанола у хронически алкоголизированных крыс // Рос физиол. журн. им. И.М. Сеченова — 2002. — Т. 88, № 7. — С. 907–913.

6. Garlow S.J., Boone E., Kinkead B., Nemeroff C.B. Genetic analysis of the hypothalamic neurotensin system // *Neuropsychopharmacology*. — 2006. — Vol. 31, № 3. — P. 535–543.

7. Chen Ch.-Y., Asakawa A., Fujimiya M., Lee Sh-D., Inui A. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility // *Pharmacol. Rev.* — 2009. — Vol. 61. — P. 430–481.

8. Dickson S.L., Egecioglu E., Landgren S., Skibicka K.P., Engel J.A., Jerlhag E. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 340. — P. 80–87.

9. Leggio L. Esbra-nordmann 2008 award lecture. Understanding and treating alcohol craving and dependence: Recent pharmacological and uroendocrinological findings // *Alcohol Alcoholism*. — 2009. — Vol. 44, № 4. — P. 341–352.

10. Sato T., Nakamura Y., Shiimura Y., Ohgusu H., Kangawa K., Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin // *J. Biochem.* — 2012. — Vol. 151, № 2. — P. 119–128.

11. Bednarek M.A., Feighner S.D., Pong S.S., McKee K.K., Hreniuk D.L., Silva M.V., Warren V.A., Howard A.D., Van Der Ploeg L.H., Heck J.V. Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a // *J. Med. Chem.* — 2000 — Vol. 43, № 23. — P. 4370–4376.

12. Hosoda H., Kojima M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 279, № 3. — P. 909–913.

13. Ferens D.M., Yin L., Bron R., Hunne B., Ohashi-Doi K., Kitchener P.D., Sanger G.J., Witherington J., Shimizu Y., Furness J.B. Functional and in situ hybridization evidence that preganglionic sympathetic vasoconstrictor neurons express ghrelin receptors // *Neuroscience*. — 2010. — Vol. 166, № 2. — P. 671–679.

14. Guan X.M., Yu H., Palyha O.C., McKee K.K., Feighner S.D., Sirinathsinghi D.J., Smith R.G., Van der Ploeg L.H., Howard A.D. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 1997. — Vol. 48, № 1. — P. 23–29.

15. Mitchell V., Bouret S., Beauvillain J.C., Schilling A., Perret M., Kordon C., Epelbaum J. Comparative distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue-receptor (GHS-R) in *Microcebus murinus* (Primate, lemurian) and rat forebrain and pituitary // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 429, № 3. — P.469–489.
16. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E., Saper C.B., Elmquist J.K. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // *J. Comp. Neurol.* — 2006. — Vol. 494, № 3. — P. 528–548.
17. Khokhlov P.P., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Testosterone, corticosterone and unacylated ghrelin concentration in serum of the chronically alcoholized rats // *Steroids and nervous system.* — Torino, 2013. — P. 163–164.
18. Jerlhag E., Eggecioglu E., Landgren S., Salome N., Heilig M., Moechars D., Datta R., Perrissoud D., Dickson S.L., Engel J.A. Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106, № 27. — P. 11318–11323.
19. Kaur S., Ryabinin A.E. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of perioculomotor urocortin-containing neurons // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2010. — Vol. 34, № 9. — P. 1525–1534.
20. Landgren S., Engel J.A., Hyttiä P., Zetterberg H., Blennow K., Jerlhag E. Expression of the gene encoding the ghrelin receptor in rats selected for differential alcohol preference // *Behav. Brain Res.* — 2011. — Vol. 221, № 1. — P. 182–188.
21. Landgren S., Jerlhag E., Hallman J., Orelund L., Lissner L., Strandhagen E., Thelle D.S., Zetterberg H., Blennow K., Engel J.A. Genetic variation of the ghrelin signaling system in females with severe alcohol dependence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2010. — Vol. 34, № 9. — P. 1519–1524.
22. Landgren S., Jerlhag E., Zetterberg H., Gonzalez-Quintela A., Campos J., Olofsson U., Nilsson S., Blennow K., Engel J.A. Association of pro-ghrelin and GHS-R1A gene polymorphisms and haplotypes with heavy alcohol use and body mass alcoholism // *Clin. Exp. Res.* — 2008. — Vol. 32, № 12. — P. 2054–2061.
23. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC_T} // *Method. Methods.* — 2001. — Vol. 25, № 4. — P. 402–408.
24. Calissendorff J., Danielsson O., Brismar K., Röjdmarm S. Alcohol ingestion does not affect serum levels of peptide YY but decreases both total and octanoylated ghrelin levels in healthy subjects // *Metabolism.* — 2006. — Vol. 55, № 12. — P. 1625–1629.
25. Kim D.-J., Yoon S.-J., Choi B., Kim T.-S., Woo Y.S., Kim W., Myrick H., Peterson B.S., Young Bin Choi Y.B., Yong-Ku Kim Y.-K., Jeong J. Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence // *Alcohol Alcoholism.* — 2005. — Vol. 40, № 1. — P. 76–79.
26. Jerlhag E., Eggecioglu E., Dickson S.L., Andersson M., Svensson L., Engel J.A. Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward // *Addict. Biol.* — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 45–54.
27. Jerlhag E., Eggecioglu E., Dickson S.L., Douhan A., Svensson L., Engel J.A. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens // *Addict. Biol.* — 2007. — Vol. 12, № 1. — P. 6–16.

АНДРОГЕН-ЗАВИСИМАЯ МОДУЛЯЦИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОГОНАДИЗМЕ

А.А. Байрамов¹, Н.Н. Кузнецова, П.Д. Шабанов

¹ *ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия
НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия*

Байрамов Алекбер Азизович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нейроэндокринологии Федерального научного центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова МЗ РФ; *Кузнецова Наталья Николаевна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН; *Шабанов Петр Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 702–55–96. E-mail: alekber@mail.ru (Байрамов А.А.)

Резюме

Результаты исследования показали, что после гонадэктомии происходит изменение частотного спектра спонтанных потенциалов — мощности амплитуды и максимальной амплитуды спектров ритма и характеристик первичного ответа зрительных вызванных потенциалов- амплитуды позитивного P1 компонента. После однократной инъекции тестостерона наблюдали тенденцию восстановления тех изменений, что были получены после гонадэктомии. Отмечали достоверное отличие в действии метамизила и галантамина на параметры спонтанных и вызванных потенциалов мозга у гонадэктомированных кроликов в отличие от интактных. Эти изменения, вероятно, связаны с нарушением баланса процессов торможения и возбуждения в стероидчувствительных популяциях нейронов исследуемых ядер, как результат дефицита андрогенов в головном мозге после гонадэктомии. Нарушение рецепций андрогенов в ядрах головного мозга после гонадэктомии вызывает модуляцию действия препаратов холинергической медиаторной системы на биоэлектрическую активность стероидчувствительных нейронных популяций мозга и тем самым обуславливает изменение их поведенческих свойств.

Ключевые слова: метамизил, спонтанные и вызванные потенциалы, гонадэктомия, тестостерон.

ANDROGEN-DEPENDENT MODULATION OF BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN IN EXPERIMENTAL HYPOGONADISM

A.A. Bairamov¹, N.N. Kuznetsova, P.D. Shabanov

¹ *Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia
Institute Experimental Medicine, the North-West Branch of the Russian Academy
of Medical Science, Saint-Petersburg, Russia*

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel.: 702–55–96. E-mail: alekber@mail.ru. (Alikber A. Bairamov — PhD., head of the Neuroendocrinology laboratory).

Abstract

Gonadectomy was shown to change frequency spectrum of spontaneous potential including amplitude power and maximal rhythm spectra and the parameters of evoked potentials, the power of P1 positive component of the evoked potential in particular. A single administration of testosterone reduced bioelectrical changes produced by gonadectomy. The different effects of metamizyl (methylbenactyzine), a M-choline blocker, and galantamine, an anticholinesterase inhibitor were registered both in intact and gonadectomised rabbits. These changes possibly are due to the disturbance of inhibitory and excitatory potentials balance in the steroid-sensitive neuron populations of investigated brain nuclei resulted in androgens deficiency in the brain after gonadectomy. The increased reaction of androgen receptors in brain nuclei after gonadectomy provoked different changes in effects of cholinergic drugs on bioelectric activity of steroid-sensitive brain neuronal populations and by that caused variations in their behavioral responses.

Key words: methylbenactyzine, galantamine, spontaneous and evoked potential, testosterone, gonadectomy.

Статья поступила в редакцию 20.04.2013, принята к печати 15.05.2013.

Введение

Центральная нервная система участвует в интегративной деятельности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. В свою очередь, стероидные гормоны — андрогены по механизму обратной связи влияют на процессы торможения и возбуждения стероидчувствительных нейронов головного мозга, и тем самым оказывают модулирующее действие на функциональное состояние ЦНС [1–6] и медиаторных систем головного мозга [7–10]. Стероидные гормоны оказывают влияние на электрическую активность нейронов, регулируя транскрипцию белков ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов, или модулируя активность ионных каналов через вторичные мембранные мессенджеры [11–17]. Гонадные гормоны оказывают непосредственное влияние на многие нейромедиаторные системы, включая системы ацетилхолина [18], серотонина [19], норадреналина [6], и дофамина [20]. Холинергические механизмы головного мозга участвуют в процессах рецепции гонадных гормонов в структурах головного мозга [21]. Ацетилхолин является медиатором, опосредующим передачу неспецифической информации к неокортексу из подкорковых структур (ретикулярная формация, гипоталамус) и участвует в функционировании корковой пробуждающей системы [22], которая по своей природе является М-холинергической [2]. По данным Польшина (1986) зависимость функционального состояния головного мозга от экзогенных гормонов основана на изменении возбудимости и подвижности нервных процессов в коре.

Исследования модуляции стероидами клеточной возбудимости имеют важное значение для установления связи между измененной нейронной возбудимостью с событиями на молекулярном уровне и (или) с поведенческими функциями. Стероидчувствительное поведение включает репродуктивные и

родительские поведения, так же как поведение, не вовлеченное в воспроизводство, такие как пространственное обучение и агрессия [23].

Эффективность функционирования холинергических механизмов головного мозга и их участие в интегративных процессах, определяется холиночувствительностью тех нейронных популяций, которые вовлекаются в осуществление соответствующей функции. Поэтому исследование перестроек холинореактивных свойств церебральных нейронов у гонадэктомированных (ГЭ) животных при различных формах нервной деятельности (половое и когнитивное поведение) представляет собой одной из важных задач. Исследование в этой области может способствовать выяснению роли холинергической медиаторной системы в интегративной деятельности головного мозга и функционировании нейроэндокринной системы в условиях дефицита и избытка стероидных гонадных гормонов в организме.

Применение селективных холинотропных препаратов как методический прием позволяет оценить их функциональную роль в рецепции андрогенов в структурах мозга. Целью нашей работы явилось изучение влияния холинотропных препаратов метамизила и галантамина на параметры спонтанной (СП) и вызванной (ВП) электрической активности некоторых структур головного мозга в условиях дефицита половых гормонов у гипогонадных самцов в хроническом опыте.

Методы и материалы исследования

Исследование были выполнены на 22 самцах кроликов линии Шиншилла. Посредством стереотаксической установки в ядра головного мозга кроликов (n.basalis amigdalae, hippocampus pars dorsalis, substantia nigra, n.preopticus hypothalami, n.caudatus) были имплантированы биполярные золотые электроды в силиконовой оболочке и

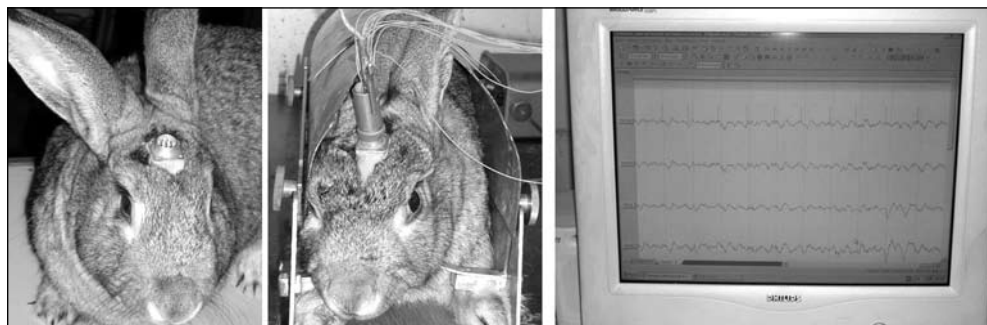


Рисунок 1. Регистрация биоэлектрической активности (ЭЭГ и ЗВП) головного мозга кролика с помощью аппарата «Нейрон-спектр-2» в экранированной камере в хроническом опыте

поверхностный хлорсеребряный электрод в *area optica corticalis* против индифферента от лобной кости (координаты А, Н, Р рассчитывали по атласу Kenig et.al., 1967). Под тиопенталовым наркозом (25 мг/кг веса тела) теменную часть головы кролика освобождали от кожного покрова и надкостницы. Хлорсеребряный электрод диаметром 1 мм помещали эпидурально над зрительной корой головного мозга в точке 6 мм справа от брегмы (теменной электрод) и фиксировали в черепе с зубным цементом акрилоксидом. Электрод сравнения фиксировали в надкостничном положении в 15 мм от передней брегмы по средней линии, используя тот же самый метод. Остальные биполярные электроды были имплантированы в структуры мозга согласно координатам и фиксированы акрилоксидом. Все электроды были присоединены к мультиканальному разъему, закрепленному на черепе кролика акрилоксидом. Контроль имплантации электродов в структуры мозга осуществляли путем послойной нарезки замороженного головного мозга кроликов после окончания опытов. Регистрацию ЭЭГ и зрительных ВП проводили в экранированной камере с помощью аппарата «Нейрон-спектр-2» (рис.1). Для вызова зрительных ВП использовали электрический фотостимулятор с яркостью вспышки 600 люкс. Каждый блок регистрации зрительных ВП состоял из 50 стимулов, продолжительностью вспышки 50 мсек и интервалом межстимула 1 сек. Латентность регистрируемого импульса составляла 0,5 мсек. Сигналы от отводящих электродов были усилены с полосой пропускания из 0.05–50 гц. Амплитуда и латентность ВП при каждой регистрации представляли собой усредненную величину от 150 потенциалов от монополярных отведений. Для регистрации и записи ЭЭГ использовали биполярные электроды от каждой структуры головного мозга. ЭЭГ представляла собой среднюю величину от 10 записей ЭЭГ, длительностью каждой регистрации 10 сек. Частотный анализ ЭЭГ осуществляли в нормированных и абсолютных величинах. Для

сбора и обработки информации в данной работе использовали программу «LabView 6.0».

Регистрация спонтанных и вызванных импульсов была выполнена спустя 4 недели после имплантации электродов. В течение 10 дней записывали фоновые уровни спонтанной биоэлектрической активности и ВП исследуемых структур мозга. Интервал между двумя блоками регистрации составлял не менее 30 минут, чтобы избежать привыкания ВП. Оценивали динамику изменения латентного периода, амплитуды компонентов первичного ответа ВП, нормированные величины и мощности частотных спектров СП. После двусторонней гонадэктомии, СП и ВП мозга регистрировали на 5, 10, 15, и 30 сутки после гонадэктомии, а также после однократной инъекции тестостерон-пропионата (Тс) (3 мг/кг, в/м). Те же параметры регистрировали после введения М-холинолитика метамизила (в дозе 1 мг/кг, в/м) через каждые 30 минут в течение 3 часов, в отдельности и в комбинации с инъекцией Тс- (3 мг/кг, в/м). В процедуре контроля использовали инъекцию физиологического раствора NaCl.

Статистический анализ проводили методом вариационного анализа ANOVA пакетом программ ORIGIN 7.0.

Результаты исследования и обсуждение

1. Действие метамизила на биоэлектрическую активность головного мозга у гипогонадных кроликов

Результаты исследования показали, что после гонадэктомии происходит изменение частотного спектра СП, мощности амплитуды и максимальной амплитуды спектров ритма. Отмечали стойкие изменения интегрально-временных параметров ВП — изменение амплитуды P1 и N1, увеличение латентного периода появления пика P1. К 30 дню происходило неполное восстановление параметров СП, что отражало развитие в мозге адаптивных процессов к низкому уровню андрогенов в организме.

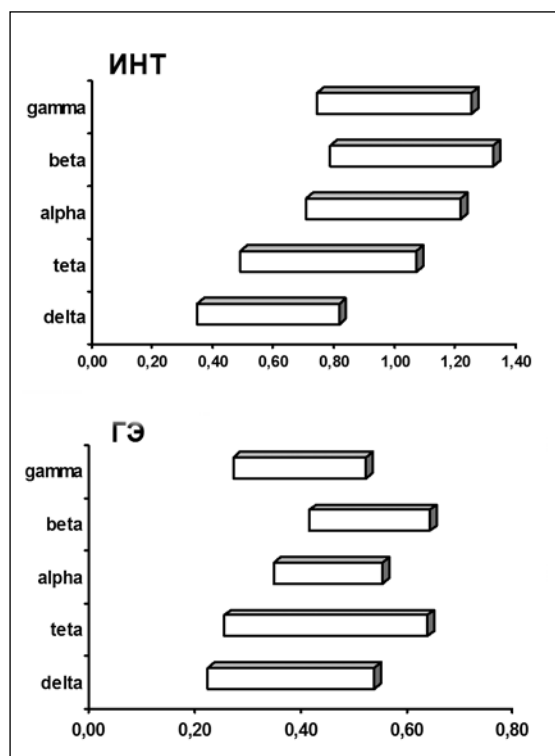


Рисунок 2. Изменение амплитуды A_{\max} спектров ЭЭГ над *area optica corticalis* у intactных (ИНТ) и гонадэктомированных (ГЭ) кроликов после однократной инъекции метамизила в дозе 2 мг/кг.

По оси ординат — нормированная амплитуда ритмов ЭЭГ в диапазоне от 0 до 1, по оси абсцисс — частотный спектр ЭЭГ до и через 130 мин после инъекции метамизила.

Анализ изменений амплитуд спектров ЭЭГ у intactных и ГЭ (рис.2) показал, что через 3 часа после инъекции МЕТ — у последних отмечается более значительное снижение мощности альфа-, бета- и гамма-волн и увеличение амплитуды медленных волн ЭЭГ по сравнению с intactными. В ядрах *n.basalis amigdalaris* и *hypothalamus* у ГЭ группы под действием метамизила происходило увеличение максимальной амплитуды тета- и альфа-волн. После однократной инъекции Тс отмечали тенденцию восстановления тех изменений, что были выявлены после гонадэктомии. Инъекция гормона в большей степени влияла на учащение быстрых колебаний потенциала, увеличение мощности бета- и гамма-ритмов СП в ядрах лимбической системы и *Substantia nigra*. Этот эффект связан с процессом десинхронизации корковых нейронов зрительной коры, с изменением соотношения процессов торможения и возбуждения подкорковых нейронов зрительной коры.

По данным литературы однократное введение Тс усиливала суммарную электрическую активность головного мозга самцов. Зависимость функ-

ционального состояния головного мозга от экзогенных гормонов основана на изменении возбудимости теменной коры и подвижности нервных процессов в коре. [3, 6, 24]. При эпилепсии инъекция Тс приводил к уменьшению припадков — мощности амплитуды тета, дельта, альфа и бета-спектров снижались, зрительные ВП увеличивались [16], была показана обратная зависимость между уровнем Тс и латентностью Р1 пиков в правом мозгу. Тс сокращал рефрактерный период возбуждающего постсинаптического потенциала ВПСН нейронов *Stiria terminalis* в мозге крыс. Механизм влияния андрогенов на потенциал действия основан на изменении кинетических свойств натриевых каналов [13, 25].

В отличие от характеристик ЭЭГ у intactных крыс, состояние гонадэктомии нивелировала половые различия относительно мощности амплитуды тета- и delta-волн ЭЭГ, увеличивала число разрядов спайк-волн [12, 26]. Гонадэктомия значительно уменьшала амплитуду ВПСН в срезах гиппокампа от самцов крыс, тогда как применение Тс *in vitro* значительно увеличило амплитуды ВПСН [27]. Гормональное лечение у ГЭ крыс вновь устанавливало межтеменную асимметрию в обоих полах, но было недостаточным, чтобы восстановить половые различия в соотношении делта- и тета-волн [12]. Кастрация увеличивала рефрактерный период от амигдалы к гипоталамусу, тогда как инъекция Тс приводила к снижению рефрактерного периода, что также свидетельствовало о прямом специфическом нейрональном действии Тс [28].

Анализ полученных данных показал, что имеются значимые различия в эффектах метамизила на компоненты ВП у ГЭ кроликов по сравнению с intactными. В гипоталамусе и *substantia nigra* у ГЭ кроликов наблюдали изменение направленности действия метамизила по сравнению с intactной группой (рис. 3). Если у intactных животных в гипоталамусе метамизил вызывал нарастание амплитуды Р1 и снижение амплитуды N1, то у ГЭ происходило значительная редукция пика Р1. В то же время параметры латентного периода появления амплитуды первичного ответа ВП менялись незначительно и эти изменения были недостоверными.

На рис. 4 приведен пример действия метамизила на одном и том же кролике до и после кастрации. Изменение амплитуды Р1 компонента ВП отличается у ИНТ и ГЭ животных. У последних отмечается более значительное уменьшение амплитуды Р1 — снижение на 53,8 % против 24,3 % у intactных кроликов.

Динамика изменения амплитуды Р1 пика первичного ответа под влиянием метамизила в

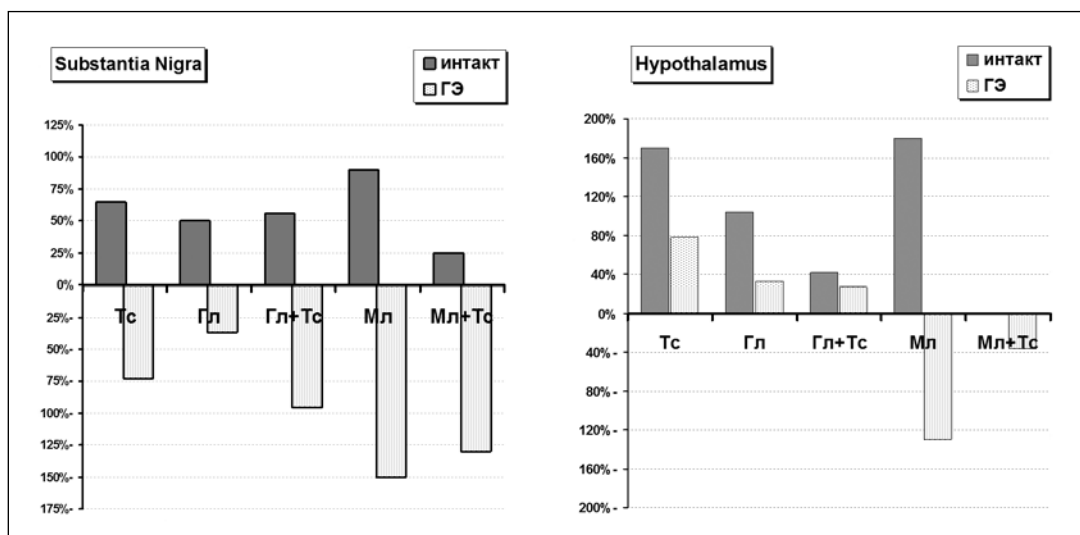


Рисунок 3. Влияние холинетропных препаратов на амплитуду первичного ответа ВП в n.substantia nigra и hypothalamus у intactных и гонадэктомированных кроликов

По оси ординат — амплитуда P1 в мкВ; по оси абсцисс измерение ЗВП до (фон, нулевая линия) и после инъекции метамизила (Мл) и ганглерона (Гл) у intactных (Инт) и гонадэктомированных (ГЭ) животных, в отдельности и в комбинации тестостероном (Тс) в дозе 1 мг/кг массы.

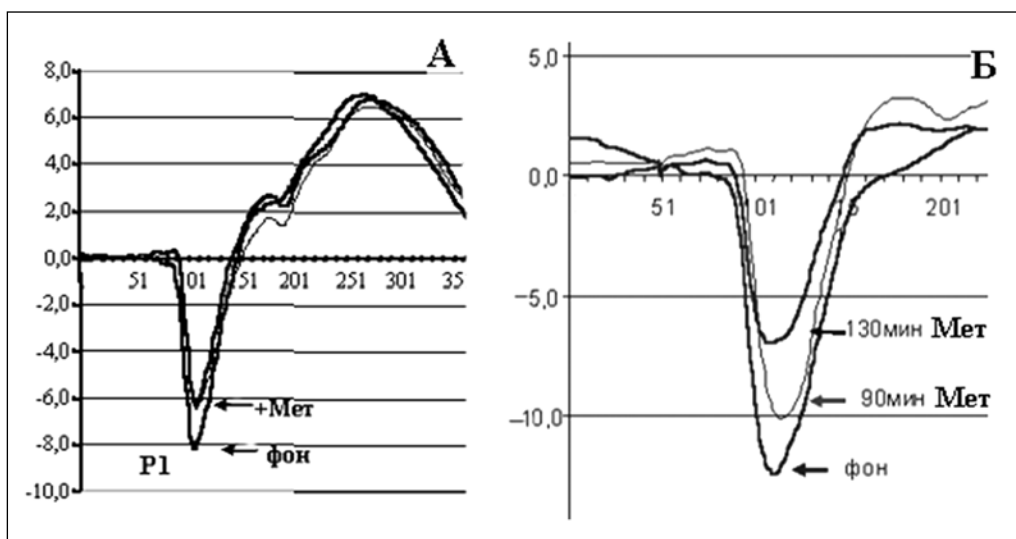


Рисунок 4. Изменение амплитуды позитивного пика P1 первичного ответа зрительных ВП у кролика № 7 в ответ на инъекцию метамизила, в intactном (А) и гипогонадном (Б) состоянии

По оси ординат — амплитуда в мкВ, по оси абсцисс — время в мсек, латентность импульса — 0,5 мсек.

отдельности в комбинации Тс и прогестероном у intactных и гонадэктомированных кроликов в *hipposampus p.dorsalis* приведена в рис. 3. Сочетанное применение метамизила со стероидами значительно изменяла характер его влияния на первичный компонент ВП.

В гипоталамусе и n.caudatus также отмечали изменение направленности действия метамизила на положительный компонент первичного ответа как у intactных, так и у ГЭ групп. Комбинация Тс и прогестероном также в значительной степени мо-

дифицировала действие метамизила на показатели СП и ВП. В отличие от Тс комбинация с прогестероном не приводил к изменению направленности действия метамизила на первичные компоненты ВП (рис. 5).

Структуры лимбической системы содержат высокую плотность рецепторов андрогенов. Поэтому гонадэктомия приводит к изменению чувствительности холинореактивных систем к холинетропным препаратам, которые наблюдали при инъекции этих веществ в отдельности и в комбинации с Тс.

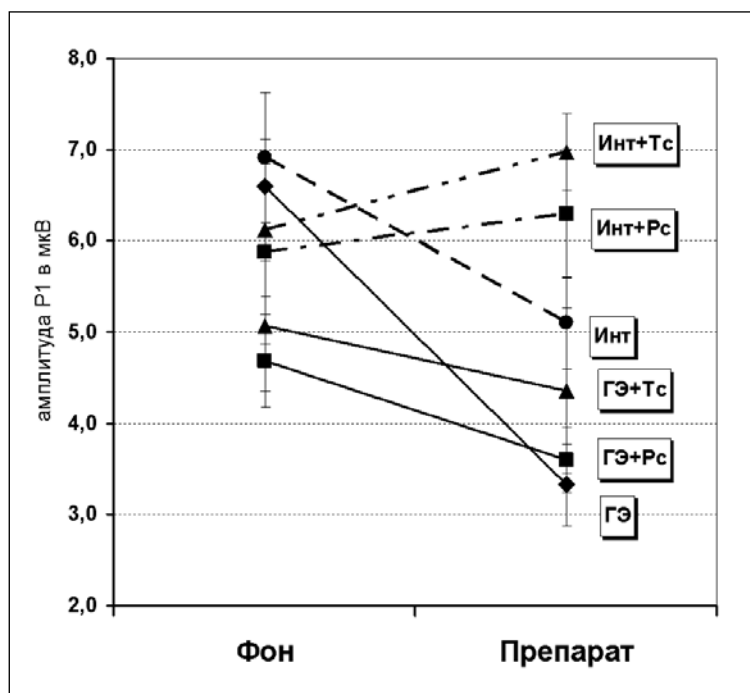


Рисунок 5. Динамика изменения амплитуды позитивного пика P1 первичного ответа вызванного потенциала (ВП) hippocampus pars dorsalis у интактных и гонадэктомированных кроликов до и после инъекции метамизила в отдельности и в комбинации с гормонами

По оси ординат — амплитуда P1 в мкВ; по оси абсцисс измерение ЗВП до (фон) и после инъекции метамизила у интактных (Инт) и гонадэктомированных (ГЭ) животных, в отдельности и в комбинации тестостероном (Тс) и прогестероном (Рс) — в дозе 1 мг/кг массы.

Если у ГЭ группы введение метамизила вызвало снижение амплитуды P1 компонента, то при комбинации его с Тс происходила редукция этого эффекта. Сочетание метамизила и Тс приводило к нарастанию амплитуды P1 пика в нейронной популяции дорсального гиппокампа. Премедикация прогестероном тормозила редукцию пика P1, вызванной метамизилом, хотя направленность изменения амплитуды P1 не менялась.

Андрогены оказывают влияние на возбудимость пирамидальных клеток гиппокампа и на нейромедиатор-вызванные действия на гиппокампальные CA1 пирамидальные клетки [29]. Модулирующие эффекты гормонов могут действовать не только на концентрации нейромедиаторов и их рецепторов [11, 23], но и на изменения клеточных мембран [30] и нейрональные микроструктуры, формирующие дендритные щипки [31].

В настоящей работе премедикация Тс подавляла десинхронизацию ЭЭГ, вызванную холинотропным препаратом и замедляла волновую активность. Динамика изменения спектров ритмов и их мощностей в структурах мозга после инъекции исследуемых веществ на фоне премедикации Тс была идентична таковой у ВП. Активность спектров ритма ЭЭГ смещалась в сторону медленных волн.

Инъекция Тс частично блокировала это эффект холинолитиков, вызывая увеличение мощности альфа- и бета-волн СП.

В структурах nigro-стриатной системы метамизил оказывал аналогичное действие на ранние компоненты ВП и частотный спектр СП. Комбинация с Тс приводила к потенциации эффекта метамизила на свойство первичного ответа ВП. Аналогичную динамику наблюдали в изменениях нормированных величин частотного спектра СП и их мощности. Это показывает, что андрогены обладают свойством изменять действия, вызванные холинотропными препаратами в nigro-стриатных структурах.

II. Действие галантамина на биоэлектрическую активность головного мозга у гонадэктомированных кроликов

Исследование были выполнены на 10 самцах кроликов линии Шиншилла. На стереотаксической установке в ядра головного мозга кроликов (n.basalis amigdalae, hippocampus p.dorsalis, substantia nigra, n.preopticus hypothalami, n.caudatus) по координатам атласа Kenig (1967) были имплантированы биполярные золотые электроды и поверхностный хлорсеребряный электрод в area opticus corticalis против индифферентна от лобной кости. Спонтанные (СП)

и вызванные (СП) потенциалы мозга регистрировали после 30 суток от двусторонней гонадэктомии.

Запись спонтанной и вызванной биоэлектрической активности у интактных и гонадэктомированных (ГЭ) кроликов осуществляли после однократной инъекции галантамина (1 мг/кг в/в) через каждые 30 минут в течение 3 часов и в комбинации с инъекцией тестостерона-пропионата (Тс) (3 мг/кг, в/м), М-холинолитика метамизила (в дозе 1 мг/кг, в/м) и Н-холинолитика ганглера (в дозе 5 мг/кг, в/б). Оценивали амплитуды компонентов первичного ответа вызванных потенциалов, динамику изменения латентного периода, нормированные величины частотных спектров спонтанных потенциалов и их мощности. Чтобы оценивать гормональные эффекты на возбудимости исследуемых ядер головного мозга, были сравнены нейрональные ответы у интактных и гонадэктомированных животных

Наблюдали значительное изменение в действии галантамина на характеристики вызванных потенциалов в area opticus при его комбинации с холинолитиками у гонадэктомированных кроликов в отличие от интактных (табл. 1). Премедикация ганглером усиливает эффект галантамина на компоненты ВП у всех групп. Комбинация метамизила блокировала активирующий эффект галантамина у интактных кроликов, тогда как у гонадэктомированной группы данный эффект отсутствовал. В зрительной коре у гонадэктомированных кроликов

комбинация галантамина с тестостероном вызывала значительное увеличение биоэлектрической активности. Параметры латентного периода появления амплитуды первичного ответа менялись незначительно и эти изменения были недостоверными.

Было установлено, что в исследуемых структурах у интактных животных галантамин вызывает снижение амплитуду Р1 компонента вызванного потенциала и увеличение амплитуды данного компонента в area optica cort. У гипогонадных животных наоборот, имеет место увеличение амплитуды пика Р1 в тех же структурах. В случае комбинированного применения галантамина с тестостероном у интактных кроликов происходила редукция этого эффекта. У гипогонадных кроликов в большинстве исследуемых структур, действие галантамина на параметры СП и ВП при его комбинировании с тестостероном, было незначительным. Только в SN наблюдали изменение направленности действия комбинации препаратов — значительное снижение Р1 и увеличение N1 компонентов амплитуды ВП, тогда как сам галантамин оказывал противоположный эффект.

Схожие изменения отмечались в динамике суммарной мощности ритмов ЭЭГ в зрительной области коры головного мозга (рис. 6). У гипогонадных кроликов наблюдали более длительную потенциацию холинергической активации, вы-

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ГАЛАНТАМИНА, ЕГО КОМБИНАЦИИ С ГАНГЛЕРОМ И МЕТАМИЗИЛОМ НА АМПЛИТУДЫ Р1 И N1 КОМПОНЕНТОВ ПЕРВИЧНОГО ОТВЕТА ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В AREA OPTICA CORTICALIS У ИНТАКТНЫХ И ГОНАДЭКТОМИРОВАННЫХ САМЦОВ КРОЛИКОВ, А ТАКЖЕ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ТЕСТОСТЕРОНА ГОНАДЭКТОМИРОВАННЫМ САМЦАМ

группы	Амплитуда N1 компонента		Амплитуда Р1 компонента	
	фон	Инъекция галантамина	фон	Инъекция галантамина
Интактная	2,78 ± 0,15	2,76 ± 0,14	3,13 ± 0,17	4,45 ± 0,21*
Гонадэктомия	2,46 ± 0,11	2,09 ± 0,09	3,54 ± 0,11	4,55 ± 0,13 *
Гонадэктомия + тестостерон	2,32±0,15	2,11 ± 0,14	3,03 ± 0,27	6,15 ± 0,37 *
группы	Амплитуда Р1 компонентов ЗВП			
	фон	Инъекция галантамина и метамизила	фон	Инъекция галантамина и ганглера
Интактная	4,74 ± 0,22	4,04 ± 0,29	5,53 ± 0,85	10,04 ± 1,05 *
Гонадэктомия	3,15 ± 0,13	3,92 ± 0,12 *	4,15 ± 0,31	7,92 ± 0,48 *

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с фоновой регистрацией.

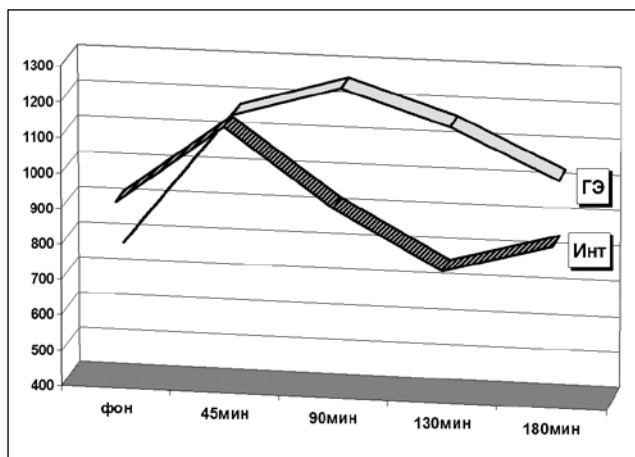


Рисунок 6. Суммарная мощность ритмов ЭЭГ в area optica corticalis. у интактных и гонадэктомированных кроликов после введения галантамина 1 мг/кг

По оси ординат — амплитуда в мкВ, по оси абсцисс — время регистрации через 1, 2 и 3 часа после введения метамизила.

званной галантамином, по сравнению с интактным животным.

В структуре частотных характеристик СП более выраженные изменения происходило в диапазонах δ - и α -волн. При комбинации галантамина с Тс увеличение мощности α -волн и уменьшение δ -волн было менее значительным, чем при одиночном введении. Таким образом, изменение уровня андрогенов у интактных и гонадэктомированных кроликов, модулирует эффект галантамина на спонтанную биоэлектрическую активность нейронных популяций центральных нервных структур. Эти изменения, вероятно, связаны с нарушением баланса процессов торможения и возбуждения в стероидчувствительных популяциях нейронов исследуемых ядер и с задержкой прохождения афферентного импульса.

Модуляция уровня андрогенов в крови в при гонадэктомии оказывает сильное влияние и на нейропсихологические, и на нейрофизиологические параметры. Исследования модуляции стероидами клеточной возбудимости имеет важное значение в установлении связи между измененной нейрональной возбудимости с поведенческими функциями. Стероидчувствительное поведение включает репродуктивные (половое) и родительские поведения [23].

Изменение возбудимости стероидчувствительных нейронов головного мозга после гонадэктомии значительно модулировал эффект метамизила (в одной и той же дозе) на половое поведение гони-

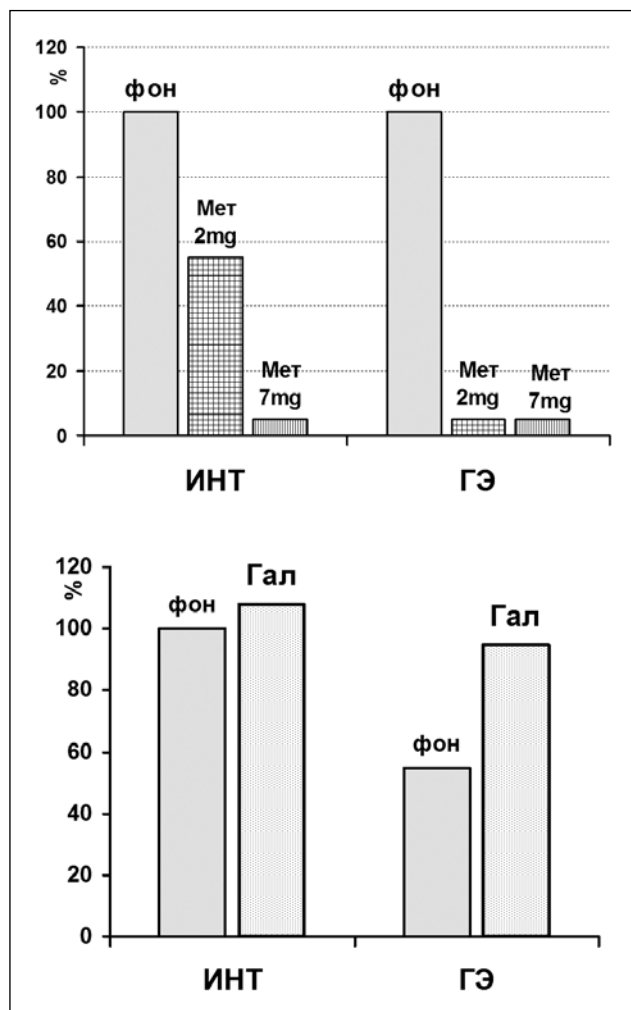


Рисунок 7. Влияние метамизила (Мет) и галантамина (Гал; 0,5 мг/кг) на проявление половой активности у интактных (ИНТ) и гонадэктомированных (ГЭ) самцов крыс. Исходная активность принята за 100 %

Исследование половой активности проводили у самцов с приобретенным половым опытом в 15-минутном тесте с рецептивными самками по стандартной методике (Agmo A., 1997).

гонадэктомированных (ГЭ) гипогонадных самцов крыс (рис. 7). В тесте на половое поведение метамизил в дозе 2 мг/кг подавлял половую активность у 45 % самцов интактной группы (с приобретенным половым опытом). Тогда как у ГЭ самцов в такой же дозе ингибирующий эффект метамизила был максимальным. У интактных крыс для достижения аналогичного эффекта потребовалась более высокая доза — 6 мг/кг веса. Галантамин, также, проявлял высокое активирующее свойство у гипогонадных крыс.

Таким образом, результаты исследования показывают, что ГЭ приводит к повышению холино-

чувствительности структур мозга к воздействию холинотропных препаратов. Эти изменения, вероятно, связаны с нарушением баланса процессов торможения и возбуждения в стероидчувствительных популяциях нейронов исследуемых ядер, как результат снижения гонадных стероидов в организме, и соответственно, нарушения рецепции андрогенов в головном мозге после гонадэктомии.

Выводы

Результаты исследований позволяют оценить степень взаимодействия эндокринных и медиаторных факторов на уровне лимбической системы и гипоталамуса в регуляции половой функции. Гипогонадное состояние повышает чувствительность лимбических структур мозга к действиям как блокаторов, так и активаторов поведенческих реакций в более низкой дозе по сравнению интактным состоянием.

Дефицит андрогенов в ядрах головного мозга после гонадэктомии вызывает модуляцию действия препаратов холинергической медиаторной системы на биоэлектрическую активность нейронных популяций центральных нервных структур и тем самым обуславливает дальнейшее изменение поведенческих, когнитивных реакций и эмоционального состояния индивида в условиях гипогонадизма.

Полученные данные о зависимости функционального состояния исследуемых структур от уровня андрогенов дают возможность предположить, что мускариновые и никотиновые холинергические рецепторы играют важную роль в реализации эффекта половых стероидов в стероидчувствительных ядрах головного мозга.

В свою очередь, действие М- и Н-холинергических агентов модулируется андрогенами и степень активации холинергической системы, кроме других факторов, зависит и от уровня андрогенов в организме.

Литература

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола. М.: Наука, 1981. 150 с.
2. Кожечкин С.Н. Холинергическая природа гипоталамо-корковых возбуждающих эффектов // Бюл. экп. биол. и мед. — 1982. — Т. 93, № 5. — С. 10–12.
3. Лейбович Ф.А., Кожушко Л.Ф. О связанных с полом особенностях электроактивности головного мозга // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 1974. — Т. 74, № 6. — С. 801–805.
4. Польшин В.В., Мхитаров В.А. Мардалеишвили Г.Б. Зависимость электрической активности коры головного мозга белых крыс от половых гормонов // Журн. высш. нервн. деят. — 1986. — Т. 36, № 5. — С. 981–984.

5. Эндерци Э. Центральная нервная регуляция системы гипоталамус-кора надпочечников // Современные вопросы эндокринологии. М., — 1969. — С. 55–66.

6. Niedermeyer E. Metabolic central nervous system disorders // Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields. — Baltimore-Munich, 1982. — P. 305–313.

7. Kendall D.A., Stancel G.M., Enna S.J. Imipramine. Effect of ovarian steroids on modifications in serotonin receptor binding // Science. — 1981. — Vol. 211. — P. 1183–1185.

8. Levitan E.S., Hemmick L.M., Birnberg N.C., Kaczmarek L.K. Dexamethasone increases potassium channel messenger RNA and activity in clonal pituitary cells // Mol. Endocrinol. — 1991. — Vol. 5. — P. 1903–1908.

9. Roy E.J., Buyer D.R., Licar V.A. Estradiol in the striatum. Effects on behavior and dopamine receptors but no evidence for membrane steroid receptors // Brain Res. Bull. — 1990. — Vol. 25. — P. 221–227.

10. Sar M., Stumpf W.E. Central noradrenergic neurons concentrate 3H-oestradiol // Nature. — 1981. — Vol. 289. — P. 500–502.

11. Arnold A.P., Breedlove S.M. Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior // Horm. Behav. — 1985. — Vol. 19. — P. 469–498.

12. Del Rio-Portilla I., Ugalde E., Juarez J., Roldan A., Corsi-Cabrera M. Sex differences in EEG in adult gonadectomized rats before and after hormonal treatment // Psychoneuroendocrinology. — 1997. — Vol. 22, № 8. — P. 627–642.

13. Ferrari M., McAnelly M., Zakon H.H. Individual variation in androgen-modulation of the sodium current in the electric organ // J. Neurosci. — 1995. — Vol. 15. — P. 4023–4032.

14. Guivarc'h D., Vernier P., Vincent J.D. Sex steroid hormones change the differential distribution of the isoforms of the D2 dopamine receptor messenger RNA in the rat brain. // Neuroscience. — 1995. — Vol. 69. — P. 159–166.

15. Inoue Y., Sperelakis N. Gestational change in Na⁺ and Ca²⁺ channel current densities in rat myometrial smooth muscle cells // Amer. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260. — P. 658–663.

16. Tan M., Tan U. Effects of testosterone and clomiphene on spectral EEG and visual evoked response in a young man with posttraumatic epilepsy // Int. J. Neurosci. — 2001. — Vol. 106, № 12. — P. 87–94.

17. Namba H., Sokoloff L. Acute administration of high doses of estrogen increases glucose utilization throughout brain // Brain Res. — 1984. — Vol. 291. — P. 391–394.

18. Hebert T.J., Cashion M.F., Dohanich G.P. Effects of hormonal treatment and history on scopolamine inhibition of lordosis // Physiol. Behav. — 1994. — Vol. 56, № 5. — P. 835–839.

19. Joels M., de Kloet E.R. Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons // Neuroendocrinology. — 1992. — Vol. 55. — P. 344–350.

20. Nehlig A., Porrino L.J., Crane A.M., Sokoloff L. Local cerebral glucose utilization in normal female rats,

variations during the estrous cycle and comparison with males // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1985. — Vol. 5. — P. 393–400.

21. *Martinez-Morales J.R., Lopez-Coviella I., Hernandez-Jimenez J.G., Reyes R., Bello A.R., Hernandez G., Blusztajn J.K., Alonso R.* Sex steroids modulate luteinizing hormone-releasing hormone secretion in a cholinergic cell line from the basal forebrain // *Neuroscience.* — 2001. — Vol. 103, № 4. — P. 1025–1031.

22. *Krnjevic K., Schwartz S.* The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurons // *Exp. Brain Res.* — 1967. — Vol. 3, № 4. — P. 320–336.

23. *McEwen B.* Neural gonadal steroid actions // *Science.* — 1981. — Vol. 211. — P. 1303–1311.

24. *Tan U.* Association of serum testosterone levels with latencies of somatosensory evoked potentials from right and left posterior tibial nerves in right-handed young male and female subjects // *Int. J. Neurosci.* — 1991. — Vol. 60, № 34. — P. 249–277.

25. *Teyler T.J., Vandaris R.M., Lewis D.L., Rawitch A.B.* Gonadal steroids. Effects on excitability of hippocampal pyramidal cells // *Science.* — 1980. — Vol. 209. — P. 1017–1019.

26. *Van Luijtelaar E.L., Dirksen R., Vree T.B., van Haaren F.* Effects of acute and chronic cocaine administration on EEG and behaviour in intact and castrated male and intact and ovariectomized female rats // *Brain Res. Bull.* — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 43–50.

27. *Smith M.D., Jones L.S., Wilson M.A.* Sex differences in hippocampal slice excitability, role of testosterone // *Neuroscience.* — 2002. — Vol. 109, № 3. — P. 517–530.

28. *Kendrick K.M., Drewett R.F.* Testosterone reduces refractory period of stria terminalis neurons in the rat brain // *Science.* — 1979. — Vol. 204, № 4395. — P. 877–879.

29. *Pouliot W.A., Handa R.J., Beck S.G.* Androgen modulates N-methyl-D-aspartate-mediated depolarization in CA1 hippocampal pyramidal cells // *Synapse.* — 1996. — Vol. 23, № 1. — P. 10–19.

30. *McEwen B.S., Coirini H., Westlind-Danielsson A., Frankfurt M., Gould E., Schumacher M., Woolley C.* Steroid hormones as mediators of neural plasticity // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1991. — Vol. 39. — P. 223–232.

31. *Woolley C. S., Gould E., Frankfurt M., and McEwen B. S.* Naturally occurring fluctuation in dendritic spine density on adult hippocampal pyramidal neurons // *J. Neurosci.* — 1990. — Vol. 10. — P. 4035–4039.

ЭКТОПИЧЕСКИЙ АКТГ-ЗАВИСИМЫЙ СИНДРОМ КУШИНГА КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.В. Цветкова¹, А.Б. Далматова¹, И.В. Друк², Е.Н. Гринева¹

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

Цветкова Елена Васильевна — научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии с группой нейроэндокринологии; *Далматова Анна Борисовна* — кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии N1 ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Друк Инна Викторовна* — кандидат медицинских наук, доцент, главный эндокринолог г. Омска; *Гринева Елена Николаевна* — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пархоменко, д. 15, ЛРК № 1, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: etsvetkova86@gmail.com (Цветкова Елена Васильевна).

Резюме

Эктопический АКТГ-синдром — редко встречающееся заболевание, которое чаще проявляется в виде тяжелого гиперкортицизма, и ассоциировано с высокой смертностью. Оптимальным методом лечения данной патологии является хирургическое удаление опухоли. Мы представляем клинический АКТГ-эктопического синдрома у пациентки 39 лет с карциноидом бронха.

Ключевые слова: гиперкортицизм, эктопический АКТГ-синдром, нейроэндокринные опухоли, карциноид бронха.

ECTOPIC ACTH CUSHING'S SYNDROME CASE REPORT

E.W. Tsvetkova¹, A.B. Dalmatova¹, I.V. Druk², E.N. Grineva¹

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Parkhomenko str., 15 Parkhomenko str., LRC N1, Saint-Petersburg, Russia, 194156. E-mail: etsvetkova86@gmail.com (Tsvetkova Elena — researcher Laboratory of Clinical Endocrinology with a group of Neuroendocrinology).

Abstract

Ectopic ACTH syndrome is a rare disease that often manifests of severe hypercortisolism and associated with increased morbidity and mortality. Surgical resection is the optimal method of treatment. We report a clinical case ectopic ACTH syndrome in a woman 39 years old with bronchial carcinoid.

Key words: hypercortisolism, ectopic ACTH syndrome, neuroendocrine tumors, bronchial carcinoid.

Статья поступила в редакцию 01.04.2013, принята к печати 15.05.2013.

Описание клинического случая

Пациентка 39 лет с клинической картиной гиперкортицизма была госпитализирована на эндокринологическое отделение «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» в ноябре 2012 г. с целью диагностики и лечения АКТГ-эктопического синдрома Иценко-Кушинга.

Из анамнеза известно, что в период с 1997 по 2005 г. пациентка перенесла несколько повторных операций по удалению «фибромы» мягких тканей надлопаточной области справа. В 2005 г. была диагностирована низкодифференцированная саркома мягких тканей верхней части спины. В стационаре Омска было выполнено оперативное лечение (иссечение опухоли) с последующей дистанционной лучевой терапией (СОД 45 Гр).

С осени 2010 г. у больной появились жалобы на мышечную слабость, быструю утомляемость, отечность лица, стоп и голеней, повышение цифр артериального давления (АД) до 140/90 мм рт.ст. Обследовалась и лечилась амбулаторно у терапевта без существенного положительного эффекта. В дальнейшем больная стала отмечать появление стрий на животе, оволосение по мужскому типу и постепенное увеличение массы тела (около 3 кг за 2–3 месяца) с преимущественным отложением жира в области живота. Тогда же появились нарушение менструального цикла (опсоолигоменорея, а с мая 2011 года — аменорея), ноющие длительные боли в костях голеней, бедер, позвоночнике, неустойчивость при ходьбе (стала пользоваться тростью).

При гормональном обследовании 11.07.2011 впервые выявилось повышение кортизола сыворотки до 43,8 мкг/дл (5–25), аденокортикотропного гормона (АКТГ) до 109 пг/мл (0–46), кортизола мочи до 2531,6 мкг/сут. Для верификации диагноза проводились диагностические пробы с дексаметазоном. 08.08.2011 в пробе с 1 мг дексаметазона подавления секреции кортизола, АКТГ выявлено не было (кортизол — 34,3 нмоль/л (5–25), АКТГ — 78,3 пг/мл (0–46); также, как и 09.09.2011 в пробе с 8 мг дексаметазона (кортизол — 850 нмоль/л (138–690), АКТГ — 78,8 пмоль/л (0–40)). Полученные данные свидетельствовали об АКТГ-эктопическом синдроме Иценко-Кушинга.

С целью уточнения локализации источника эктопической продукции АКТГ пациентке были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, магнитная спиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости, фибробронхоскопия, фиброгастроуденоскопия, фиброколоноскопия. При обследовании клинически значимых изменений в обследуемых органах не визуализировалось. По результатам магнитно-резонансной

томографии (МРТ) гипофиза 04.08.2011 признаков аденомы также выявлено не было.

В связи с нарастанием симптомов гиперкортицизма с августа 2011 пациентка получала терапию блокаторами стероидогенеза (кетоконазол 600–800 мг/сутки). В сентябре 2011 (16.09.2011) пациентке выполнена МСКТ грудной клетки с внутривенным усилением, по результатам которой во 2 сегменте правого легкого было выявлено неправильной округлой формы очаговое образование с четким контуром, размерами до 6,4 мм в диаметре, без перифокальной инфильтрации, однородной структуры, тесно контактирующее с сосудом и циркулярно охватывающее субсегментарный бронх. При внутривенном усилении зона патологии равномерно абсорбировала контраст, по степени интенсивности в 2 раза менее, чем сосудистое русло (плотность образования 70 единиц Хаунсфилда, плотность сосудов 147 единиц Хаунсфилда).

13.10.2011 в торакальном отделении БУЗОО «Клинический онкологический диспансер» в Омске пациентке было проведено оперативное лечение — краевая резекция верхней доли правого легкого.

По данным гистологического исследования описывался очаговый фиброз с явлением атрофии эпителия альвеол. Явных признаков опухолевого роста в пределах присланного материала не определялось.

После оперативного лечения пациентка отмечала уменьшение слабости, гирсутизма. При контрольных анализах 17.10.2011 уровень кортизола и АКТГ был в пределах нормальных значений: кортизол 19,9 мкг/дл (5–25), АКТГ 26,3 пг/мл (0–46). С ноября 2011 года произошло восстановление менструального цикла, нормализовалось АД, незначительно снизилась масса тела. Однако, повышенная утомляемость, ноющие боли в костях рук и ног, а также позвоночника сохранялись. Терапия кетоконазолом была прервана в послеоперационном периоде.

С марта 2012 года пациентка вновь прибавила вес на 5 кг, опять появилась общая слабость, гирсутизм, артериальная гипертензия. Если до июля 2012 у пациентки отмечался регулярный менструальный цикл, то с июля 2012 менструации прекратились.

При гормональном обследовании наблюдалось нарастание уровня кортизола в суточной моче: в марте 2012 г. — 265,6 мкг/сутки (4,3–176), в июне 2012 г. — 556,2 мкг/сутки (4,3–176), а в октябре 2012 г. — 796,0 мкг/сутки (4,3–176,0). В апреле 2012 г. повторно была выполнена МРТ головного мозга и гипофиза с внутривенным контрастированием: образования гипофиза, головного мозга визуализированы не были.

В связи с этим, в апреле 2012 г. пациентке повторно выполнялась КТ грудной и брюшной полости. В заключении значилось: состояние после краевой резекции верхней доли правого легкого, признаки фиброателектаза средней доли правого легкого. Объемные образования не описывались.

По результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), проведенной в июле 2012 года, очагов патологической фиксации радиофармпрепарата зарегистрировано не было.

С марта 2012 г возобновлена терапия кетоконазолом с постепенным увеличением дозы до максимальной 1000 мг в сутки.

На момент поступления в эндокринологическое отделение «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» в ноябре 2012 г. пациентка предъявляла жалобы на прибавку массы тела на 20 кг за 6 месяцев, перераспределение подкожной жировой клетчатки с избыточным отложением в области живота, общую слабость, быструю утомляемость, ноющие длительные боли в голених, бедрах, ноющие боли в позвоночнике, в грудной клетке, несвязанные с физической на-

грузкой, повышение цифр артериального давления до 180/90 мм рт.ст., сопровождающееся головной болью (привычные цифры АД 120/80 мм рт.ст.), избыточное оволосение в области лица, нарушение менструального цикла.

Кроме того, при поступлении обращала на себя внимание стойкая тяжелая гипокалиемия (уровень калия при поступлении — 2,6 ммоль/л), а также повышение уровня кортизола и АКТГ в сыворотке, нарушение циркадности их секреции (кортизол 08.00–992,6 нмоль/л (101,2–535,7), кортизол в 23.00–775,5 нмоль/л (64–327,0), АКТГ 08.00 97,8 нг/мл (7,2–63,3), АКТГ в 23.00–108,1 пг/мл 97,2–63,3), значимое повышение уровня экскреции кортизола в суточной моче — 3096,6 нмоль/сут. при норме 11,8–485,6 нмоль/сут.

Пациентке была выполнена контрольная МСКТ грудной клетки, где в S2 верхней доли правого легкого определялся низкоинтенсивный очаг с ровными, четкими контурами, размерами 0,6x 0,6x 0,85 см. Других очаговых и инфильтративных изменений в легких не было диагностировано. Дополнительно

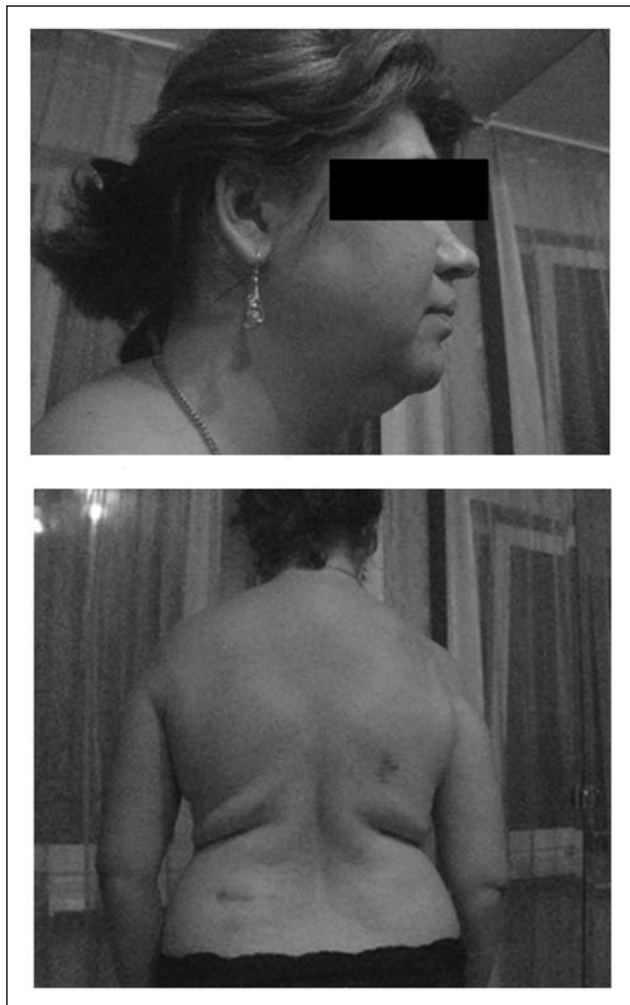


Рисунок 1. Пациентка в декабре 2012 г. до операции



Рисунок 2. Пациентка в марте 2013 г. после операции

на единичных срезах органов брюшной полости и забрюшинного пространства определялось образование в теле левого надпочечника размерами до 0,85 см, плотностью до +29НУ, утолщение ножки левого надпочечника до 0,65 см и ножки правого надпочечника до 0,5 см.

05.12.2012 пациентке было выполнено оперативное лечение. Во время операции при осмотре верхней доли был найден рубец от предыдущей резекции легкого, около которого визуализировано мелкое мягкое образование диаметром 1 см. После наложения прошивающего аппарата ATS-45 произведена резекция верхней доли вместе с операционным рубцом и образованием на протяжении 12 см. При гистологическом исследовании был диагностирован типичный карциноид, экспрессирующий по данным гистохимического исследования хромогранин А, синаптофизин, АКТГ. Индекс митотической активности Ki-67 был равен 0,67, что соответствует о низкой степени злокачественности по шкале Grade (G1).

Обсуждение

Ассоциация между наличием опухоли и синдромом Иценко-Кушинга впервые была обнаружена в 1927 году у пациента с мелкоклеточной карциномой легких [1]. Эктопическая гиперсекреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) представлена в 12–17 % случаев синдрома Кушинга [2]. Это довольно редкое заболевание, по данным исследователей, встречающееся около 1 случая на миллион человек в год. Причиной АКТГ-эктопического синдрома могут быть различные опухоли, в частности опухоли, содержащие нейроэндокринные клетки [3, 4]. Одним из распространенных источников эктопического АКТГ-зависимого синдрома являются мелкоклеточный рак легких (27 %), бронхиальный карциноид (21 %), опухоли поджелудочной железы (16 %) и карциноид вилочковой железы (10 %) [5]. Источниками могут быть и другие, хорошо изученные опухоли эктопической АКТГ-продукции: феохромоцитома (около 5 % случаев). Учитывая особенности происхождения в процессе эмбриогенеза, локализация нейроэндокринных опухолей различна. Поэтому имеются трудности в их диагностике и классификации. Большинство научных исследований свидетельствуют, что около 2/3 встречающихся опухолей имеют локализацию в грудной клетке, шее, надпочечниках, и только 1/3 из них — локализируются в органах брюшной полости [6].

Клиническими признаками гиперкортицизма являются наличие центрального ожирения, перераспределение жировой ткани по «мужскому» типу,

мышечная слабость в руках, ногах, акне и гнойничковое поражение кожных покровов, головные боли, импотенция у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин, пурпурные стрии в области боковой поверхности живота, бедер и грудной клетки, «лунообразное лицо», «бычий горб», желто-коричневая или пигментированная кожа, общая слабость [7]. Гиперкортицизм при АКТГ-эктопическом синдроме манифестирует обычно ярко и быстро, приводя к метаболическим изменениям, таким как гипокалиемия и метаболический алкалоз, которые также вносят вклад в клиническую картину заболевания [8]. Таким пациентам показана терапия препаратами калия, калий-сберегающими диуретиками (спиронолактон).

Дифференциальная диагностика болезни Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома Кушинга довольно сложна. В пользу эктопического АКТГ-зависимого синдрома Кушинга свидетельствуют высокий уровень АКТГ (>20 нг/мл), отсутствие циркадности секреции АКТГ и кортизола, отсутствие адекватного подавления секреции кортизола в пробе с 8 мг дексаметазона, а также отсутствие гипофизарно-надпочечникового ответа на действие кортикотропин-релизинг гормона (КТРГ) [9]. Однако полученные результаты тестов не всегда однозначны, так как по данным ряда научных публикаций около 20–40 % пациентов с эктопической продукцией АКТГ имеют адекватное подавление выработки кортизола в тестах с большой дозировкой дексаметазона, а 10–15 % — адекватный ответ на КТРГ-стимуляцию [10]. В диагностическом поиске может помочь исследование концентрации АКТГ в нижнем петрозном синусе, путем его катетеризации. По результатам исследования пациенты с гипофизарным источником секреции имеют значимый градиент концентрации АКТГ между пораженным синусом и периферией, в то время как, у пациентов с эктопической продукцией АКТГ градиент отсутствует [11]. Биохимические исследования также могут быть полезными в диагностическом поиске. Так, повышенный уровень кальцитонина может свидетельствовать о медулярном раке щитовидной железы, повышение уровня гормонально-активных пептидов желудочно-кишечного тракта (соматостатин, VIP-пептид, панкреатический пептид) — о наличии источника выработки АКТГ в поджелудочной железе. Повышение уровня 5-индолуксусной кислоты — метаболита серотонина часто ассоциируется с нейроэндокринными опухолями легких, желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, а хромогранина А — с наличием карциноида желудочно-кишечного тракта [10]. Методами визуализации эктопического источника АКТГ являются

высокоразрешающая компьютерная томография или магнито-резонансная томография с контрастным усилением. Также используют сцинтиграфию с меченым ^{111}In -Октреотидом («Октреоскан»), которая считается наиболее чувствительным и специфичным методом в определении очагов эктопической АКТГ-продукции [12]. Принципом данного исследования является связывание препарата со специфическими рецепторами к соматостатину 2 типа, которые в большом количестве экспрессируются на поверхности опухолевых клеток. Октреотид, связываясь с данными рецепторами, являясь антагонистом рецепторов соматостатина 2 и 5 типа, позволяет выявить опухолевую ткань [12]. На этом же механизме основывается и терапия эктопического АКТГ-синдрома аналогами соматостатина. Тем не менее известно, что степень экспрессии рецепторов опухолевыми клетками различна. Кроме того, возможно повышение экспрессии рецепторов здоровой тканью надпочечника в результате гиперстимуляции АКТГ, что затрудняет диагностику и лечение. Для подтверждения эктопической продукции АКТГ используют иммуногистохимическое исследование тканей удаленной опухоли. Для идентификации опухолевой ткани с недавнего времени применяют метод экстракции мРНК путем полимеразно-цепной реакции в реальном времени [5]. Помимо подтверждения нейроэндокринного происхождения опухоли при иммуногистохимических исследованиях, необходимым является определение индекса митотической активности Ki-67. Данный критерий является не только важным показателем злокачественного потенциала опухоли, который коррелирует с выживаемостью, но и важным прогностическим показателем, позволяющим дифференцировать «типичные» карциноиды с низкой степенью злокачественности и «атипичные» карциноиды высокой степени злокачественности [15].

Все современные методы хирургического и консервативного лечения направлены на увеличение продолжительности жизни пациентов с эктопическим АКТГ-синдромом, однако, большинство из них имеют неблагоприятный прогноз [11]. При уточнении локализации опухоли, по возможности, показано ее хирургическое удаление [13]. Но даже своевременное удаление первичного опухолевого очага может быть не всегда эффективным в результате склонности к быстрому метастазированию опухоли [5]. В качестве консервативной терапии могут использоваться препараты аналогов соматостатина, которые обладают антипролиферативным эффектом у пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями [14]. С целью умень-

шения проявлений гиперкортицизма применяют ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол).

Заключение

Таким образом, диагностический поиск источника эктопической АКТГ-продукции представляет собой длительный и дорогостоящий процесс, несмотря на наличие современных методов диагностики. Склонность к быстрому метастазированию опухоли и сложности диагностического поиска ухудшают прогноз пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. Представленный нами клинический случай показал необходимость выполнения целенаправленного поиска источника эктопической продукции АКТГ и важность динамического наблюдения за данной категорией пациентов.

Литература

1. Brown W. H. A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded women // *The Lancet*. — 1928. — Vol. 212, № 5490. — P. 1022–1023.
2. Rodrigues P., Castedo J.L., Damasceno M., Carvalho D. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH-secreting tumor in a patient treated with octreotide // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 56, № 7.
3. Isidori A.M., Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 51, № 8. — P. 1217–1225.
4. Baylin S.B., Mendelsohn G. Ectopic hormone production by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical implications // *Endocr. Rev.* — 1980. — Vol. 15. — P. 752–873.
5. Beuschlein F. and Hammer G.D. Ectopic proopiomelanocortin syndrome // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. — 2002. — Vol. 31, № 1. — P. 191–234.
6. Ilias I., Torpy D.J., Pacak N., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 8. — P. 4955–4962.
7. Stewart P.M., Krone N.P., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. The adrenal cortex // *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011: chap. 15.
8. Aron D.C., Findling J.W., Tyrrell J.B. Glucocorticoids and adrenal androgens // *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York: McGraw Hill. — 2007. — P. 346–395.
9. Howlett T.A., Drury P.L., Perry L., Doniach I., Rees L.H., Besser G.M. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production // *Clinical Endocrinology*. — 1986. — Vol. 24. — P. 99–713.
10. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C. et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and longterm follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 371–377.

11. Fasshauer M., Lincke T., Witzigmann H., Kluge R., Tannapfel A., Moche M., et al. Ectopic Cushing's syndrome caused by a neuroendocrine carcinoma of the mesentery // BMC Cancer. — 2006. — Vol. 6. — P. 108.

12. Doppman J.L., Nieman L., Miller D.L. et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: localization studies in 28 patients // Radiology. — 1989. — Vol. 172, № 1. — P. 115–124.

13. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudoCushing's states // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19, № 5. — P. 647–672.

14. Modlin I. M., Öberg K. Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment // Felsenstein. — C.C.C.P. — 2007.

15. W. De Herder et al. — Role of surgery in NETs in both primary and metastatic disease — Latinoamericana — Vol. 39 — P. 1 / Marzo 2009.

ОСКАР МИНКОВСКИЙ: ЖИЗНЬ И ВКЛАД В СТАНОВЛЕНИЕ ПАТОХИМИИ

В.И. Утехин, Л.П. Чурилов, В. Гудиене¹

*Кафедра патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского
государственного университета, Санкт-Петербург, Россия
¹Литовский университет медицинских наук, Каунас, Литва*

Утехин Владимир Иосифович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии медицинского факультета СПбГУ; *Чурилов Леонид Павлович* — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета СПбГУ; *Гудиене Вилма* — доктор медицины, доцент, Литовский университет медицинских наук, Каунас, Литовский музей истории медицины и фармации.

Контактная информация: кафедра патологии медфакультета СПбГМУ, В.О., 21-я линия, д. 8а, оф. 111, Санкт-Петербург, Россия, 197100. Тел. +7812326 0326 * 5215. E-mail: elpach@mail.ru (Чурилов Л.П.).

Резюме

Историко-биографическая статья об Оскаре Минковском. Рассматриваются обстоятельства и значение открытий Минковского в свете истории идей в диabetологии, в контексте моделирования сахарного диабета и становления патохимии как ветви патологии. Подробно охарактеризован вклад в патофизиологию обмена веществ школы Б. Наунина (3 рис., библи.: 62 ист.).

Ключевые слова: Наунин Б., Минковский О., патохимия, сахарный диабет, экспериментальные модели.

OSKAR MINKOWSKI: LIFE AND CONTRIBUTION INTO FORMATION OF PATHOCHEMISTRY

V.J. Utekhin, L.P. Churilov, V. Gudienė¹

*Department of Pathology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia
¹ Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Corresponding author: Department of Pathology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, V.O., 21 street, building 8a, office 111, Saint-Petersburg, Russia, 197100. Тел. +7812326 0326 * 5215. E-mail: elpach@mail.ru (Leonid P. Churilov- PhD, head of the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University).

Abstract

Historical biographical article about Oscar Minkowski. His discoveries and their significance are described in view of conceptual evolution in Diabetology, in context of diabetes mellitus experimental modelling. Formation of Pathochemistry as a branch of Pathology science is discussed. The contribution of B. Naunyn's school into Pathophysiology of metabolism is detailed. (3 figs, bibl.: 62 refs).

Key words: Naunyn B., Minkowski O., Pathochemistry, diabetes mellitus, experimental models.

Статья поступила в редакцию 03.04.2013, принята к печати 10.04.2013.

В наше время часто приходится слышать, что практическому врачу трудно или невозможно совместить лечебную карьеру с неклинической экспериментальной наукой, в силу сложности и утонченности молекулярно-биологических и физико-химических методов исследования, применяемых биомедициной, под прессом огромного объема рутинной работы, неизбежной в здравоохранении. Приходится выбирать между карьерой врача-лечебника и ученого-экспериментатора. Однако в XIX столетии, когда и были сделаны основные открытия, предопределившие последующий бурный прогресс биомедицины и здравоохранения, многие выдающиеся естествоиспытатели были и прекрасными практикующими врачами. Именно такая блестящая фигура стоит у истоков современной диабетологии. И именно соединение в одном лице качеств экспериментатора и клинициста предопределило главные открытия этого человека. Любой врач при упоминании такой формы гемолитической анемии как наследственный микросфероцитоз мгновенно вспомнит имена впервые описавших ее — Оскара Минковского (1900) и Анатоля Мари-Эмиля Шоффара (1907) [1, 2]. Каждый лектор-клиницист, и, конечно же, патофизиолог, рассказывая о диабетической коме, отметит, что метаболический ацидоз при ней, бета-оксималяную кислоту как кетонное тело в моче таких пациентов, наличие гипокапнии и лечебную эффективность

ощелачивания впервые обнаружил Оскар Минковский [3]. Более того, этот человек за 3 года до Пьера Мари (1887) пророчески предположил, что акромегалия — результат гипофизарной опухоли [4] и опередил самого С.С. Корсакова в описании корсаковского синдрома [5, 6]. Историки новейшего времени упомянут О. Минковского, приглашенного советским правительством в Москву, в числе восьми ведущих европейских врачей-консультантов больного В.И. Ленина в марте-апреле 1923 г. [7, 8]. Его коллеги по консилиуму (Макс Нонне, Освальд Бумке, Адольф фон Штрюмпель, Соломон Хеншен) — написали об этих событиях обширные воспоминания, отразили их в своих дневниках, и только О. Минковский скромно промолчал. И, наконец, сегодня любой читатель, решивший ознакомиться с проблемой сахарного диабета (СД) поглубже, сразу же встретит имена Йозефа фон Меринга и все того же Оскара Минковского (рис. 1) — как создателей первой экспериментальной модели этого недуга [9, 10]. Кем был этот феноменально трудолюбивый и одаренный, но очень скромный и воспитанный человек, который, несмотря на свои удивительные открытия, получил кафедру лишь тогда, когда ему уже перевалило за полвека, и, невзирая на 12 нобелевских номинаций за 30 лет [11], так и не был награжден Нобелевской премией? В этом году исполнилось 155 лет со дня рождения выдающегося клинициста и патофизиолога, главы

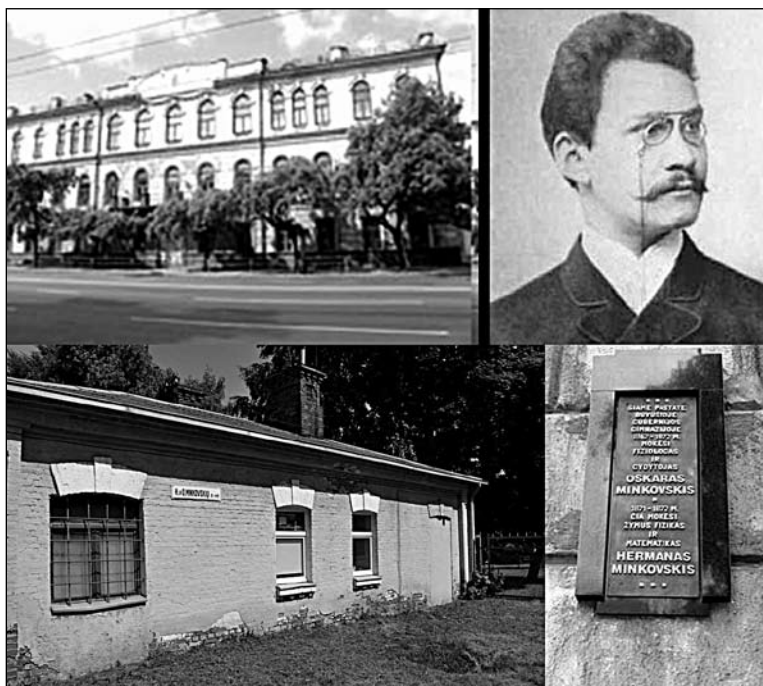


Рисунок 1. Вверху: слева — здание губернской гимназии (ныне гимназия Майрониса в Каунасе), где учились братья Минковские [17]; справа — Герман Минковский [55].
Внизу: слева — дом середины XIX века на улице братьев Минковских [фото авторов], справа — мемориальная доска на стене гимназии Майрониса о братьях Минковских [17].



Рисунок 2. Вверху: слева оттиск публикации О. Минковского 1893 г. [25], справа портреты и автографы О. Минковского и Й. фон Меринга. Внизу: слева — фото Б. Наунина [Источник: Clendening Library Portrait Collection, URL: <http://clendening.kumc.edu/dc/pc/naunyn1.jpg>]; справа — марки, посвященные О. Минковскому [57, 58].

Германской ассоциации врачей-интернистов и блистательного экспериментатора Оскара Минковского (немецк.: Oskar Minkowski, литовск.: Oskaras Minkovskis). Он родился 13 января 1858 года в Алексотах, городке, тогда относившемся к Августовской губернии Царства Польского Российской Империи (ныне — Алексотас в черте Каунаса, Литва) [12] в еврейской семье польско-литовского происхождения, у Левина Минковского и Рахель Траубман-Минковской. Алексоты располагаются напротив старого Ковно, за рекой Неман. Именно в этом месте в 1812 г. войско Наполеона перешло русскую границу. Отец Оскара торговал зерном. По Неману купец Минковский с сыновьями и перевозил товары между Ковно и прусским Кенигсбергом (ныне — Калининград, Россия), а далее — в Данциг (ныне Гданьск, Польша) и Мемель (ныне Клайпеда, Литва). Супруги были прусскими подданными, но их дети родились в Российской Империи. Самоназвание этнической группы, к которой они принадлежали: «литваки». Литва в те времена, как свидетельствуют историки [13, 14], оказалась эпицентром просветительских настроений в еврейской среде. Детство Оскара пришлось на период либеральных реформ царя Александра II в России. Политика правительства в отношении российского еврейства, по сравнению с николаевской эпохой, смягчилась. Богатые еврейские купцы и лица с высшим образованием (1859–1861), а позже — ремесленники

(1865) получили право жить по всей Империи, не считаясь с чертой оседлости. С 1864 г. евреи могли избираться в органы местного самоуправления и суды. Царь отменил существовавшие со времен Речи Посполитой в Ковно муниципальные ограничения на проживание евреев в центре города (1858). Еврейское население Ковно в этот период возросло в 7 раз. Именно в Литве, в частности — в Ковно, и как раз в этот период жили и работали известные еврейские общественные деятели и литераторы (например, автор первого в мире романа на иврите — А. Мапу (1807–1867), которые противостояли как изоляционистским настроениям ортодоксальных религиозных кругов, так и мистикоромантическому хасидскому движению, в противовес им, призывая евреев обратиться к европейским культурным ценностям и пропагандируя культурную ассимиляцию [14, 15]. Это оказало влияние и на семью Минковских. Оскар принял впоследствии христианство. У купца Минковского было 3 сына и дочь Фаня, старший Макс систематического образования не приобрел, с детства помогая отцу в его деле, а средний Оскар и младший Герман получили светское европейское образование, которое начали в лучшей губернской гимназии Ковно, теперь гимназии имени Майрониса, украшенной ныне мемориальными досками в честь братьев Минковских (рис. 2) а продолжили в старейшей Альгштадтлергимназии Кенигсберга, куда семья возвратилась,

продав ковенскую недвижимость, осенью 1872 г., и где дети поступили в университет. О дочери известно, что она вела семейный дневник. Надо полагать, у нее было домашнее образование. Через год после переезда Минковских в Кенигсберг Пруссия стала частью Германской империи. О братьях Минковских в современном Каунасе напоминает названная в их честь улица, на которой стоял не сохранившийся дом Левина Минковского [16, 17]. Макс, продолжил дело отца и оказался удачливым коммерсантом. Он торговал зерном и льном, а впоследствии был консулом Франции в Кенигсберге. Герман Минковский (1864–1909) стал выдающимся геттингенским математиком и физиком. Друг Давида Гилберта, один из учителей и идейных предшественников Альберта Эйнштейна, обессмертил свое имя как создатель геометрической теории чисел и четырехмерной модели теории относительности, в честь него назван астероид, кратер на Луне и эпоним «пространство Минковского». Именно Герману, безвременно умершему от гнойного аппендицита накануне 51 дня рождения брата Оскара, принадлежит идея пространственно-временного континуума [18]. В 1905 г. он навестил родные края и свою гимназию, где был с почетом принят. Вероятно, Оскар тоже мог бы стать не последним из негоциантов или физиков. Во всяком случае, в воспоминаниях о нем описано, как мальчик, делая уроки в лавке отца и невольно следя за прохождением товара, вскоре стал так разбираться в физических свойствах и качестве зерна, что у него, несмотря на юные годы, взрослые спрашивали совета на этот счет [6]. Однако Оскар поступил на медицинский факультет Кенигсбергского университета, этого легендарного храма науки, где в свое время преподавали Иммануил Кант (1724–1804), Карл Эрнст фон Бэр (1792–1876), Герман Людвиг Фердинанд фон Гельмгольц (1821–1894) и где его учителями были основоположник лейкозонологии Франц Эрнст Кристиан Нойман (1834–1918) и один из ведущих патофизиологов мира, первый патохимик Германии — Бернхард Наунин (1839–1925) [рис. 1]. Последний и стал его научным руководителем. Часть обучения молодой О. Минковский прошел во Фрайбурге, а диплом врача получил в Кенигсберге 17 декабря 1881 г. Вот как оценивал ученика и друга корифей немецкой медицины профессор Медицинской клиники университета в Страсбурге Бернхард Наунин в своих мемуарах [19] (*наш перевод*): «В Минковском я увидел личность необыкновенного масштаба. Еще будучи студентом, он вернулся из Фрайбурга зимой в Кенигсберг перед сдачей государственного экзамена и попросил меня дать ему тему дипломной работы. Я предложил следую-

щее: «Изменение возбудимости психо-моторной коры мозга при изменении кровообращения в эксперименте». Возможно, сама постановка проблемы не могла позволить рассчитывать на получение значительных результатов. Однако, уже в процессе этого исследования я так высоко оценил его работу, что когда ушел Штадельман (Stadellmann), я предложил Минковскому его место [*ассистента*]. Это оказалось для нас огромным приобретением, т.к. Минковский был человеком редкого ума. Подвижность, ясность и широта его мысли, быстрота и точность наблюдения и восприятия лежали в основе его таланта естествоиспытателя, способного точно формулировать выводы. Он был искусным экспериментатором, всегда поражал тем, с какой легкостью он приспосабливается к различным обстоятельствам... . Удаление печени и поджелудочной железы были в то время высочайшими достижениями в хирургии, а он уже несколько лет учил этому в моей лаборатории прежде, чем они стали выполняться в других лабораториях». Здесь уместно отметить, что видный немецкий хирург Вальтер-Карл Эдуард Кауш (1867–1928), 21 августа 1909 г. первым выполнивший успешную панкреатодуоденальную резекцию у больного раком поджелудочной железы, прожившего после этого 9 месяцев, был студентом Минковского (с 1891 г. — доцента на кафедре Наунина), защитил диплом по теме «О сахарном диабете у птиц» (1896) и в 1892–96 гг. работал с Наунином, а позже — со своим тестем, Яном Микуличем-Радецким (1850–1905), с которым Наунин дружил и сотрудничал еще со времен Кенигсберга. Поэтому, вероятно, что успеху Кауша предшествовали уроки экспериментальной хирургии О. Минковского [20]. Более того, мастерство хирурга-Минковского позволило ему и Наунину путем успешной гепатэктомии у птиц первыми доказать, что именно клетки печени служат источником желчных пигментов, и что мочевиная кислота синтезируется именно печенью (1885–86 гг.) [21]. Читая воспоминания Б. Наунина [19] далее, мы узнаем, что Минковский «прежде никогда не занимался микроскопическими исследованиями, однако, когда мы делали совместную работу по полихлической желтухе, он готовил срезы и с самого начала делал их прекрасно: я в жизни не видел более близких к идеалу срезов. Уже в то время мы обнаружили клетки Купффера, которые получили свое название позднее».

Поистине, с Минковским по количеству приоритетных открытий в медицине мало кто может сравниться, хотя и не все они обозначены его именем! Наунин вспоминает и о клинической хирургии в исполнении своего ученика: «Однажды в Страсбур-

ге меня посетил человек, у которого был обнаружен небольшой полип на передней связке гортани. Эту маленькую опухоль очень трудно было рассмотреть в таком месте, и еще труднее — оперировать. Поскольку в это время в Страсбурге не было никого, кто мог бы прооперировать этот случай, я попросил сделать это Минковского. До того дня ему и в голову не приходило делать операцию на гортани, он, рассмеявшись, отказался. Потом все-таки решился и в течение нескольких дней практиковался. Дней через 15 он сообщил мне, что удалил полип полностью и чисто, за один сеанс. «Это не легко, но возможно», — сказал он. Хирургия *сама по себе* его никогда не интересовала, но его увлекали *проблемы*. Если ему предлагали решить проблему, он с поразительной четкостью видел самые важные аспекты и знал: как с ними справиться. Даже сегодня я склоняю голову перед мощью интеллекта, который Минковский вкладывал в решение задач. Амбиции и карьеризм были ему чужды. Минковский слишком поздно занял положение, которое принесло ему независимость, и раскрепостило его гений. Даже сегодня я испытываю гнев, когда думаю, что он получил это назначение, когда ему было почти 50 лет, когда, наконец, он прибыл в Грайфсвальд... Я все еще ношу в себе недовольство против медицинских факультетов, которые так долго не замечали его. Вся моя школа пострадала от того, что самый выдающийся представитель ее находился в забвении» [19]. Бернхард Наунин, начав работать с Минковским еще в Кенигсберге, был затем избран заведующим кафедрой внутренних болезней в университете Страсбурга, унаследовав её от одного из основоположников клинической патофизиологии, первым описавшего клинику кетоацидотической комы, Адольфа Куссмауля (1822–1902) [рис. 3], и позвал за собой верного ученика (в 1888–1904 г. Оскар — преподаватель Страсбургского университета). И лишь в 1904 г. Минковский становится главным врачом католической больницы Аугусты в Кельне, а далее с 1905 по 1909 г. — занимает кафедру внутренних болезней в Университете Грайфсвальда. Ранее его кандидатуру отверг Университет Галле [5, 6, 18]. Дальнейшая его научная, преподавательская и клиническая карьера проходили в Бреслау (ныне Вроцлав, Польша), где он руководил кафедрой до 1926 г. Научная школа, созданная Б. Наунином (а к ней принадлежало, помимо уже названных, немало выдающихся имен — например, нейроанатом и патолог Альберт Войцех Адамкевич (1850–1921), терапевт и невролог Герман-Людвиг Эйхорст (1849–1921), лауреат Нобелевской премии 1936 г. фармаколог Отто Лёви (1873–1961), много занималась изучением патологии обмена веществ,

его регуляции и фармакологической коррекцией метаболических нарушений, в частности, уделяя большое внимание проблеме СД. Именно Наунин в 1890 г. первым высказал гипотезу о наследственной основе СД. Не случайно, что эпохальное событие в эндокринологии — экспериментальное подтверждение роли поджелудочной железы в возникновении СД — произошло в этой лаборатории [22]. Вот как описывает ход событий сам Оскар Минковский в своем письме, адресованном сотруднику Йозефа фон Меринга (1849–1908) патологу из Ростка Альберту Тиерфелдеру (1842–1908) [6, 23, 24]: «Вы знаете, что я работал в лаборатории Медицинской клиники Страсбурга, тогда как фон Меринг — в Институте Норре-Seuyley, где Вы были ассистентом. В один из дней апреля 1889 года я зашел в Ваш институт посмотреть периодику по химии, которой не было в нашей клинике, и тут я встретил фон Меринга, который незадолго до этого рекомендовал «Липанин», масло с 6 % свободных жирных кислот, как замену рыбьему жиру трески, терапевтический эффект которого возможно связан с содержанием в нем свободных жирных кислот. «Вы часто используете Липанин в Вашей клинике?», — спросил меня фон Меринг. «О, нет» — ответил я, — «Мы даем нашим пациентам только хорошее свежее масло, а не прогорклое дурно пахнущее». «Не шутите», — заметил он. «Здоровый человек должен получать жиры, расщепленные до их абсорбции. Если поджелудочная железа не функционирует нормально, нужно давать расщепленные жиры». «Вы доказали это экспериментально?», — спросил я. «Это не так просто», — ответил он, — «поскольку панкреатические липолитические ферменты проходят в кишку, даже если перевязать панкреатический проток». «Хорошо, тогда удалите всю поджелудочную железу!», — сказал я. «Это — невозможная операция», — ответил он. ...Поскольку я не знал, что Клод Бернар установил, что животные не выживают после тотальной панкреатэктомии, и, по молодости, переоценивал свой уже полученный в моих хирургических экспериментах опыт, я воскликнул: «Ха! Нет невозможных операций; панкреатэктомия не может быть более трудной, чем гепатэктомия; дайте мне собаку и я извлеку ее поджелудочную железу сегодня». «Хорошо. У меня есть собака, которую я могу представить Вам сейчас. Поэтому, пробуйте». В тот же день, после обеда, в лаборатории Наунина, с помощью фон Меринга, я удалил поджелудочную железу у этой собаки. Возможно, удачей было то, что анатомические особенности pancreas у данной собаки дали это сделать: особенности эти сильно варьируют у разных особей. Вся железа была удалена, брюшная стенка



Рисунок 3. Галерея портретов предшественников и последователей О. Минковского.

*Верхний ряд, слева направо: Й.Л. Бруннер, Дж. Ролло,
К. Бернар, А. Куссмауль, А. Бушарда, П.-П. Лангерганс.*

*Средний ряд, слева направо: Г.-Э. Лягуэсс, А.И. Яроцкий, Л.В. Соболев на занятиях с
курсантом Императорской военно-медицинской академии, Ю.Л. Опи, А.А. Кулябко, Г.Л. Зельцер;*

*Нижний ряд, слева направо: Э. Скотт, И.С. Кляйнер, Н.К. Пэулеску, Б.А. Усай,
Е.С. Лондон, сын О. Минковского — Р.Л.Б. Минковский.*

Источники: [37, 55, Clendening Library Portrait Collection, URL: <http://clendening.kumc.edu/dc/pc>,
Diabetes heroes, URL: <http://www.accu-chek.com/microsite/heroes/index.html#/intro>] Авторы благодарят
проф. В.А. Цинзерлинга за предоставленное фото Л.В. Соболева из семейного архива и доц. В.В. Скрипника
за предоставленное фото Н.К. Пэулеску из архива каф. физиологии Государственного университета медицины
и фармации им. Н. Тестемицану (Кишинев).

защита; животное оставалось живым около четырех недель. Я хотел оставить его для опытов фон Меринга по утилизации жиров, но поскольку не было подходящей клетки, животное оставалось на привязи в лаборатории. Через день после операции фон Меринг был вынужден срочно уехать в Кольмар, поскольку его тесть был серьезно болен пневмонией. Он оставался там около недели. Тем временем собака, которая была раньше домашней, очень часто мочилась в лаборатории. Я обратил внимание слугителя на то, что он недостаточно часто выгуливает собаку, на что тот ответил: «Я вывожу, но это — странное животное: не успеваем мы вернуться с прогулки, как оно вновь мочится...». ...Это наблю-

дение подтолкнуло меня собрать мочу в пипетку и провести пробу Троммера. Моча обладала очень сильной восстановительной способностью. Я сделал 10 % раствор в 1,5 мл и обнаружил, что раствор содержит 12 % сахара. Сначала я подумал, что глюкозурия могла быть связана с тем, что фон Меринг длительного давал этой собаке флоридзин. Я немедленно удалил поджелудочную железу еще у трех собак, у которых до операции сахара в моче не было. Второе и третье животные умерли через два дня от некроза двенадцатиперстной кишки, но у обоих перед смертью была глюкозурия. Четвертая собака выжила, и со второго дня после панкреатэктомии у нее обнаружили все признаки диабета, как и у

первого животного. ... После возвращения фон Меринг не сразу пришел в лабораторию. Я встретил его вновь 1 мая, в годовщину основания Страсбургского университета, в аудитории на праздновании этого события. Случайно я сидел позади него и сказал ему через плечо: «Знаете ли Вы, фон Меринг, что панкреатэктомированные собаки становятся диабетиками?». «Это интересно», — ответил он, — «мы должны проследить этот процесс». После этого я прооперировал серию собак, и иногда фон Меринг мне ассистировал. Однажды он попытался оперировать, но животное умерло от кровотечения на операционном столе, и он прекратил эти попытки. ... Он участвовал в работе, особенно, по определению гликогена, с которым был хорошо знаком. Однако, обстоятельства не позволяли ему регулярно бывать в лаборатории медицинской клиники и он предоставил мне закончить работу одному. В конце семестра я сообщил фон Мерингу, что нам следует опубликовать результаты наших совместных исследований, и что далее я буду работать один. Он согласился и оставил мне подготовку рукописи. Когда она была написана и готова к печати, фон Меринг был на каникулах, и поскольку я не хотел откладывать публикацию, я не смог показать ему рукопись. У Наунина не было замечаний по поводу публикации рукописи, которая была подготовлена для *Archeves*. Поскольку я писал статью, я поставил его имя первым из уважения, а также потому, что он был старше и имя его было до моего по алфавиту. Странно, что из порядка написания авторов «фон Меринг и Минковский» кто-то интерпретирует это так, что вклад фон Меринга был обязательно больше, чем мой. ... Наунин, бывший в положении арбитра, рассудил, что я должен заниматься работами по диабету и оставить фон Мерингу дальнейшие работы по абсорбции жира. ... Вы должны помнить, что в работах многих лет, я один защищал доктрину панкреатического диабета и внутренней секреции поджелудочной железы против множества атак, особенно против атак Эдварда Пфлюгера. Я привел новые доказательства моих взглядов на основе экспериментов с трансплантами, удалением duodenum и др. ... Я оставляю копию этого письма для будущих времен, когда изучающие историю диабета смогут узнать истинные факты» (*перевод нами*). И вот будущие времена настали, и мы, объективно оценив роль Минковского как решающую, видим, что его эксперименты по удалению поджелудочной железы после гастрэктомии и холецистэктомии, полного удаления двенадцатиперстной кишки со всеми остатками поджелудочной железы — показали, что если оставить маленькие кусочки pancreas, то глюкозурия не воз-

никает. Но если убрать все остатки поджелудочной железы, то развиваются глюкозурия, кетонемия, исчезают запасы гликогена. Эти опыты, а также эксперименты, выполненные позже в клинике и на кафедре Минковского его сотрудником Й. Форшбахом по парабиотическому формированию общего кровообращения двух собак (1908) показали, что во всем виновен дефицит какого-то гуморального регулятора: если собака с удаленной поджелудочной железой находится в парабиотической связи со здоровой собакой, у нее не возникает нарушений обмена. Опыты Минковского по подшиванию фрагментов поджелудочной железы под кожу панкреатэктомированного животного, что предохраняло от симптомов СД, неопровержимо доказали, что поджелудочная железа — это орган не только внешней, но и внутренней секреции [25–29]. В 1875 г. Аполлинер Бушарда (1806–1886) выступил с гипотезой о панкреатической природе СД, а в 1893 г. Гюстав-Эдуард Лягуэсс (1861–1927) [рис. 3] впервые высказал мнение, что именно панкреатические островки (которые он предложил назвать в честь открывшего их (1869) Петера Пауля Лангерганса, 1847–1888) — это орган внутренней секреции, регулирующий углеводный обмен, тогда как ацинусы — активно производят экзокринные секреты [30]. В России сходные идеи развил в 1898 г. Александр Иванович Яроцкий (1866–1944) [31]. Этому же мнению придерживались в дальнейшем исследователи, наблюдавшие при перевязке панкреатических протоков заметную атрофию паренхимы, не затрагивающую островки, и в этих случаях СД диабет не развивался, хотя и возникал после удаления остатков железы. Наиболее детально этот вопрос в 1900–1901 гг. изучил (и предложил оптимальную методику воспроизведения таких экспериментов) прозектор, а позже — приват-доцент Военно-медицинской академии Леонид Васильевич Соболев (1876–1919), рекомендовавший искать гормональное начало островков в препаратах, полученных от животных с незрелой экзокринной частью железы, вызывая ее атрофию перевязкой протока. Соболев по праву считается предшественником первооткрывателей инсулина, а его труд цитировался ими как методологический первоисточник [32]. Одновременно вышла аналогичная работа американского патолога Юджина Линдсея Опи (1873–1962) о гиалинозе островков Лангерганса, как причине СД [33]. Но, справедливости ради, надо отметить, что результаты подобных исследований были опубликованы и Минковским, который еще в 1890 г. предпринял попытки лечить экспериментальный СД сначала перорально, предложенным им порошком лиофилизированной поджелудочной железы «пан-

креатинином», затем — инъекциями панкреатического экстракта. Хотя панкреатин как средство лечения ферментативной недостаточности остался в арсенале медицины до конца XX века, все попытки Минковского получить активную субстанцию, снижающую уровень сахара крови, из экстракта поджелудочной железы, успехом не увенчались. Не были радикально успешны и подобные усилия целого ряда клиницистов и экспериментаторов, хотя работы Минковского вызвали всемирный интерес. После подтверждения итальянцем Н. Де Доминичи (1891) адекватности панкреатэктомической модели СД, в 1892 г. его соотечественник А. Каппарелли впервые добился снижения уровня гликемии, вводя собакам, оперированным по Минковскому, в брюшную полость взвесь панкреатического гомогената [34, 35]. В когорте пионеров клинического применения данных Минковского [рис. 3] упомянем, в первую очередь, берлинца Георга Людвиг Зельцера (1870–1949), попытавшегося в июне 1906 г. спасти коматозного больного СД инъекциями островкового экстракта (в 1911 — 1914 гг. очищенного им и запатентованного как «акоматрол»), но лишь с временным, хотя и значительным улучшением. Его результаты по настоянию Минковского проверил и подтвердил во вроцлавской клинике Й. Форшбах, однако он отмечал у пациентов дрожь, потливость, ухудшение самочувствия — и это затормозило экспериментальную терапию (клиническое «не вреди!» взяло верх над исследовательским «почему?»). А ведь данные явления могли быть симптомами плохо тогда изученной острой гипогликемии! В «ловушку», создаваемую привычной трактовкой новых явлений и конфликтом клинического и научного подходов, попал и сам Зельцер. Разработав прекрасный метод очистки панкреатического гормона с помощью спиртовой экстракции и низкотемпературного вакуумного осаждения белка, при проверке эффективности он регулярно наблюдал у животных судороги, то есть картину инсулинового «шока», но приписал этот неизвестный тогда феномен токсическому действию меди, попадавшей в препарат из трубок аппаратуры. И это помешало осуществлению завершающих шагов по получению гормона. Ввиду того, что у костистых рыб островки Лангерганса расположены отдельно от экзокринной части pancreas, приват-доцент Санкт-Петербургского (позже — Казанского и Томского) университетов, основоположник кардиореанимации Алексей Александрович Кулябко (1866–1930) и, независимо, шотландские врачи Джон Ренни и Томас Фрейзер попытались лечить СД экстрактами рыбьих островков, но без значимого успеха (1902–1904 гг.). Модель фон-Меринга-

Минковского вдохновляла на попытки лечения и американских экспериментаторов: упомянем использовавших её Эрнеста Скотта (1877–1966), показавшего (1912), что водные экстракты поджелудочной железы эффективнее спиртовых; и Израэля Кляйнера (1885–1966), получившего в 1915–1919 гг. снижение глюкозурии у подопытных собак после инъекции эмульсии поджелудочной железы, но приписавшего это «токсической блокаде почек» [36–41]. Биохимически и физиологически подтвержденной компенсации экспериментального СД, полученного по модели фон Меринга-Минковского, введением очищенного белкового препарата островков Лангерганса, запатентованного под названием «панкреин», достиг ученик первооткрывателя фибринолиза А. Дафра, выдающийся румынский патофизиолог Николае Константин Пэулеску (1869–1931), но и его поиски (1916) были прерваны мировой войной и завершены лишь в 1920–1921 гг. [42, 43]. Хотя роль модели фон Меринга-Минковского в диабетологии была решающей, восхождение к патогенезу СД началось, конечно же, не с их опытов [рис. 3]. Истоками работ Минковского надо считать и эксперименты искусного швейцарского хирурга Йохана Конрада Бруннера (1653–1727), очень рано (в 1673–1685 гг.) отметившего резкое исхудание, полифагию, полидипсию и полиурию у 8 подопытных собак после панкреатэктомии, и клинические наблюдения Томаса Коули, описавшего картину типичного СД у больной с калькулезом поджелудочной железы (1788) [44, 45]. Но Бруннер не был терапевтом, не имел дела с больными СД и, обладая блестящей хирургической техникой, просто не узнал в возникшем у собак расстройстве СД и не догадался попробовать на вкус их мочу [45, 46], хотя терапевты, в Индии — еще ранее V века до Р.Х. (Сушрута и Чарука [47], а в Европе — со времен Томаса Уиллиса (1621–1675) часто прибегали к такой органолептической диагностике. Ф. Кек и Л. Дунтас полагают [46], что отсутствие терапевтической эрудиции у Бруннера задержало развитие диабетологии на 200 лет. В свою очередь, Коули не был экспериментатором и не претворил свое клинико-анатомическое наблюдение в адекватную модель СД. Еще 100 лет были «потеряны». Но потеряны ли? Из погрешимых действий отдельных творческих личностей неизбежно и непостижимым образом складывается научная картина болезни. «Никто не видит как растет трава — никто не знает как делается история» (Б.Л. Пастернак) [48]. Позитивное значение имеют и ложные пути, и ошибки. Ценность свидетельств древнеегипетского врача Хеси Ра, описавшего в папирусе Г.М. Эберса (ок. 1552 г. до Р.Х.) картину СД, или Аретя из Каппа-

докии, (II век от Р.Х.) о «недуге, когда плоть перетекает в мочу», не нивелируется их ошибочным убеждением, что в сахарном мочеизнурении виновны почки, к слову — действительно, сильно затрагиваемые хроническими осложнениями СД. Именно от этих наблюдений и началась линия исследований, позволившая установить в 1776 г., что в моче больных имеется сахар (Мэтью Добсон, 1735–1784), идентифицировать его в 1815 г. как глюкозу (Мишель-Эжен Шеврель, 1786–1889), путем клинического эксперимента показать в 1797 г., что от мясной диеты степень глюкозурии и полиурии снижается, а от круп и фруктов — возрастает, причем у мочи появляется запах гниющих фруктов (Джеймс Ролло, 1749–1809). И пусть последний, судовой врач, сделал ошибочный вывод, что СД — болезнь ЖКТ, пусть даже великий Клод Бернар (1813–1878), доказав на этом пути возможность вызвать гипергликемию сахарным уколком в дно IV желудочка или раздражением печеночных нервов (1853–57 гг.), ошибочно решил, что СД — нарушение нервной регуляции глюкозосекретирующей функции печени; это тоже приблизило медицину к истине, ибо патологическое усиление печеночного глюконеогенеза — важнейшее звено патогенеза СД. Й. фон Меринг еще в 1886–88 гг. открыл флоридзиновую глюкозурию, и хотя это не был истинный СД, находка, совершенная в русле «почечной» теории СД, позволила понять роль гликогенолиза и глюконеогенеза в поддержании уровня глюкозы в крови [5, 6, 24, 30, 49]. Но понадобился такой человек как Оскар Минковский, сочетавший в одном лице компетенции практического врача-терапевта, экспериментатора-естествоиспытателя и искусного хирурга, чтобы сделать решающий шаг. Интуитивное озарение в науке предшествует систематическому доказательству, но лишь О. Минковский и Й. Форшбах (1908) парабактериальным методом доказали, что СД купируется при связи кровеносных сосудов панкреатэктомированной и здоровой собак [28], и являет собой результат гормонального дефицита. Было уже бельгийцем Й. де Мейером (1909) заранее придумано название «инсулин» для невыделенного еще антидиабетического гормона. Но лишь позже все это помогло канадцам Ф.Г. Бантингу, Ч.Х. Бесту и Дж. Р. Маклеоду выделить из панкреатических островков очищенный Дж. Б. Коллипом инсулин (1921–1922) [36, 47].

Представлять всех этих экспериментаторов как объединенную армию, сознательно служащую высокой идее, было бы идеализацией: порой, личное любопытство и честолюбие или фанатичная увлеченность двигали исследователями, сея между ними рознь. Так, канадские нобелианцы лже-цитировали

в своей первой публикации румынского предшественника, неверно указав, что его панкреин не был, якобы, терапевтически эффективен, а в дальнейшем, отвечая на «неудобные» вопросы, ссылались на мнимые недоступность статей Пэулеску и трудности перевода (хотя румын опубликовал данные в авторитетных франкоязычных журналах, а Квебек, где работала канадская группа, населен франкофонами). Пэулеску, в свою очередь, так обиделся на непризнание Нобелевского комитета, что до конца дней придерживался версии заговора, ушел из патофизиологии в политику и стал одним из вдохновителей и вождей радикальных правых националистов [50]. Первооткрыватель (1891) функций околотитовидных желез Эжен Глей (1857–1930) еще в 1902 г. добился антигипергликемического действия экстрактом островков, но сознательно не опубликовал свои данные, зафиксировав их в письме, которое велел вскрыть ... через 20 лет (1922). Между Бантингом и очистившим инсулин (что представляло главное отличие работы нобелианцев от исследований их предшественников), но не получившим Нобелевской премии Коллипом было даже физическое столкновение (!), так как последний не собирался раскрывать соавтору метод очистки гормона, ибо хотел его в одиночку запатентовать. Не только Пэулеску, но и в резкой форме Зельцер, и, более мягко — Скотт и Глей выступили с критикой решения Нобелевского комитета и обосновывали свой приоритет, как ясно из изложенного — не без оснований [24, 37]. Не обижался на забывчивость Нобелевского комитета только гений, с которого все это началось, чей приоритет был несомненным — Оскар Минковский.

История медицины — это то, что реально случилось, а не то, что нам (или кому-то, лакирующему ее ради создания ходульных образов) хотелось бы, чтобы случилось [51]. И в этой когорте исследователей именно Оскар Минковский видится как образец этически безупречного ученого, дорожащего добрым именем, честью научной школы, памятью учителей и истиной более, чем приоритетами, выгодами, патентами и наградами. После Минковского дело его было продолжено — и снова через цепь исправляемых ошибок. Первичный СД не вызван патологией гипофиза, как это полагали моделировавшие его введением аденогипофизарных экстрактов Л. Ивенс, А. Хэм и Р. Хейст (1927, 1939) и даже Бернардо Альберто Усай (1887–1971), показавший в 1924 г. антидиабетический эффект гипофизэктомии на южноамериканских жабах [рис. 3], но медицина уже никогда не отнимет у этого аргентинского патофизиолога нобелевского венца (1947), так как подобные опыты привели к созданию представлений

о контринсулярных гормонах и симптоматическом вторичном СД. На осознании роли инсулина поиски не окончились, понимание мультигормональности патогенеза СД прояснилось лишь с появлением концепции Р. Унгера, Р. Доббса и Л. Орчи в 1978 г. Перед этим, химические модели ИНСД, в частности — *цинковые* и первая из них — *дитизионовая* (К. Окамото, 1949) основанные на блокаде секреции инсулина у кроликов хелаторами цинка, либо, подобно *аллоксановой* (Дж.С. Данн и Н.Г. МакЛетчи, 1943), *мочекислой* (Я.А. Лазарис, 1957) и *стрептозотоциновой* (Н. и М.Л. Ракиентен, М.В. Надкарни, 1963) — на избирательной гибели В-клеток, помогли локализовать цитологическое место производства инсулина. Дальнейший анализ химических и вирусных моделей и случаев клинического инсулинзависимого СД раскрыл обязательную роль аутоаллергического компонента в его развитии — так как оказалось, что избирательная гибель клеток-продуцентов инсулина в токсических нецинковых моделях иммуноопосредована и предотвращается экспериментальным иммунодефицитом, например, тимэктомией. Так как цинковые модели поначалу не проявляли явной иммунозависимости, исследователи полагали, что это — боковая ветвь поисков, актуальная только для СД у некоторых видов. Однако, действительность оказалась глубже гипотез. При участии родного сына автора дитизионовой модели выяснилось, что у нокаутных по ферменту поли-АДФ-рибозил-полимеразе (ПАРП) мышей не работают ни цинковые, ни другие токсические модели СД и, более того, замедлена скорость аутоиммунного устранения В-клеток (Окамото Х., Такасава С., 2007). При этом как токсическая, так и аутоиммунная гибель последних опосредована через ПАРП-зависимые пути, а их апоптоз стимулирует аутоиммунную презентацию! Впрочем, это уже другая, никогда не кончающаяся история [36, 52].

Только те болезни хорошо лечатся, которые имеют адекватные патофизиологические модели. Поэтому, усложняясь и развиваясь, диабетология всегда будет обязана своими успехами автору прототипной панкреатэктомической модели одного из главных недугов человечества — Оскару Минковскому. Сверхкраткий перечень его предшественников и последователей (неполный уже в силу намеренного исключения из рассмотрения генетических теорий и моделей СД) дает ощущение, что время постоянно вносит свои коррективы, а, следовательно, древо теорий не сухо, а представляет живую часть древа жизни.

Жизни двух невенчаных корифеев диабетологии оборвались мистически, в одни и те же сутки: 18 июля 1931 г. не стало Оскара Минковского. Он

жил с 1926 г. на пенсии в Висбадене, а умер после продолжительной пневмонии, осложненной тромбозом, в больнице своего ученика в Фюрстенберге-на-Хафеле, что в Мекленбурге. И через считанные часы после этого, 19 июля 1931 в Бухаресте ушел из жизни измотанный политической борьбой и научным непризнанием первооткрыватель панкреина (и на тот момент — один из лидеров пронацистской «Лиги защиты христиан» Румынии) Николае Пэулеску.

Братья Минковские — Герман и Оскар, которых не разлучила даже смерть, покоятся в общей могиле на кладбище Шарлоттенбург на Фридрихс-Хеерштрассе в Берлине. Они не увидели прихода нацизма в Германию, но их родные вынуждены были эмигрировать. У Оскара Минковского остались сын Рудольф и дочь Лаура. Его супруга, Мари-Йоханна Зигль-Минковски, с которой ученый прожил в браке 30 лет, долго не могла найти возможности выехать из нацистской Германии. В 1941 г. вмешалось международное научное сообщество. При посредничестве Чарльза Беста вдова Минковского получила право на выезд, а Бернардо А. Усай, сам сын французских эмигрантов, вероятно, через своих учеников, занимавших видные государственные посты в Аргентине, добился для беженцев приюта и поддержки в Буэнос-Айресе, а затем — в США. Сын ученого [рис. 3] Рудольф Лео Бернхард Минковский (1895–1976), выпускник Бреславского университета, стал известным астрофизиком, первооткрывателем далеких туманностей, космических источников радиоизлучения, составителем карты неба Северного полушария, а в 1960 г. в Беркли запечатлел самое далекое на тот момент событие, когда-либо открывавшееся глазу земного наблюдателя — столкновение двух галактик. В честь него, как и в честь дяди Германа, названы малая планета и лунный кратер. Внучка и внук Оскара Минковского — Ева Минковски-Томас и Герман Минковский-младший, правнук — Лоренц Минковский. Последние — соавторы биографических публикаций о своем деде [53]. Архивисты указывают на то, что польско-литовский шляхетский род Минковских известен в документах Речи Посполитой ранее 1600 г., а у семьи Оскара и Германа, возможно, были и польские корни [54]. Род Минковских многое дал мировой науке [55]. Родственниками Оскара по польской ветви Минковских, идущей от его дяди (?) Августа, были видный российско-французский психиатр и психолог Евгений (Эжен) Минковский (1885–1972), создавший, вероятно, не без влияния со стороны физика Германа Минковского, концепцию субъективного психологического времени, а также российско-польский невролог, выпускник Варшавского

университета, ученик С.М. Лукьянова (см. ниже) и И.П. Павлова: Мечислав Минковский (1884–1972). Последний работал в 1908 г. Грайфсвальде вместе с Оскаром Минковским [56]. Сын Эжена Минковского — Александр (1915–2004), видный педиатр, один из основоположников неонатологии, внук Марк (1972 г.р.) — известный дирижер, брат Мориц Минковский (1881–1930) — живописец. Литва посвятила Оскару Минковскому почтовую марку в 2012 г., еще ранее это сделал бантустан Транскей (ЮАР) — 1990 г. [57, 58]. Европейская ассоциация изучения диабета в 1966 г. учредила награду молодому диабетологу — медаль О. Минковского [18], ее лауреаты — многие выдающиеся ученые, в том числе из упомянутых в данной статье — швейцарец Лелио Орчи (1973) [59]. На наш взгляд, роль О. Минковского в медицине выходит далеко за рамки диабетологии. Он по праву должен считаться одним из первых патохимиков, обеспечивших новую ступень в развитии всей экспериментальной патологии — переход от физиологических к биохимическим методам, исследование эндокринно-метаболической патологии. В мире в конце XIX века лидирующими в области патологии обмена веществ были 2 школы: в Кенигсберге-Страсбурге — школа Б. Наунина и в Варшавском университете — школа Сергея Михайловича Лукьянова (1855–1935), выдающегося отечественного патофизиолога и государственного деятеля периода археомодерна, которого, в частности, считал своим учителем Л. Ашофф [60]. Обе географически и идейно близкие группы патологов изучали патохимию, причем Наунин уделял внимание функциям печени и поджелудочной железы, метаболизму ксенобиотиков при патологии, а С.М. Лукьянов — цитохимии и патохимии голодания. Как видно из истории, между этими школами существовал удивительный параллелизм. И в команде Наунина, и у Лукьянова ключевую роль играли ближайшие ученики, даровитые экспериментальные хирурги-разработчики моделей заболеваний: Оскар Минковский и Ефим Семенович Лондон (1869–1939) [61]. Более того, были они не только современники, но и земляки: родина О. Минковского Каунас и родной город Е.С. Лондона [рис. 3] — Калвария, находятся на расстоянии лишь 79 км друг от друга и были в те годы в одной губернии. Интересно, что Минковский разработал технику экстирпации двенадцатиперстной кишки, а Лондон позже в своих работах использовал ее для доказательства важной роли этого органа в метаболической регуляции и, в частности — в специфическом динамическом действии пищи. Он, как и Минковский, номинировался на Нобелевскую премию (за работы по применению органостомии

для изучения патофизиологии обмена веществ — 1939 г.) и не получил ее, несмотря на то, что был официально назван тогдашним экспертом Нобелевского комитета У. фон Эйлером «приоритетным номинантом № 1», так как скончался в марте того же года. Поистине, не случайно в определенное время, в определенном месте появляются созвездия сходных талантов. Конечно, неверно было бы считать О. Минковского, исключительно, исследователем патологии метаболизма. Он, например, одним из первых произвел измерения динамики кровяного давления в предсердии при митральном пороке, что было крупным вкладом в патофизиологические основы кардиологии [62]. Основоположник торакальной хирургии, Эрнст Фердинанд Зауэрбрух (1875–1951) назвал Оскара Минковского, с которым работал в Бреслау, «величайшим экспериментальным патологом своего времени» [12]. Прибавить к этому нечего...

Литература

1. *Minkowski O.* Über eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Icterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affection // Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., 1900, 18: 316–321.
2. *Chauffard M. A.* Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte // Sem. méd. (Paris). — 1907. — t. 27. — P. 25–29.
3. *Minkowski O.* Über das Vorkommen von Oxybutter-säure im Harn bei Diabetes mellitus // Centralbl. f. d. med. Wissensch. — 1884. — Bd. 22. — S. 242–243.
4. *Minkowski O.* Über einen Fall von Akromegalie // Berl. klin. Wochensh. — 1887. — Bd. 24. — P. 371–374.
5. *Luft R.* Oskar Minkowski: discovery of pancreatic origin of diabetes, 1889 // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 399 — 401.
6. *Houssay B.A.* The Discovery of Pancreatic Diabetes // Diabetes. — 1952. — Vol. 1, № 2. — P. 112 — 116.
7. *Грудинкин А.* В поисках тайны Ленина // Наше дело (Одесса) 26 января 2007 г. Интернет-ресурс, URL: <http://www.gazeta-nd.com.ua/print/?id=180> [дата дост.: 31.05.2013].
8. *Lerner V., Finkelstein Y., Witztum E.* The enigma of Lenin's (1870–1924) malady // Eur. J. Neurol. — 2004. — Vol. 11. — № 6. — P. 371.
9. *von Mering J., Minkowski O.* Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation // Centralbl. f. klin. Med. (Leipzig). — 1889. — Bd. 10, № 23. — P. 393–394.
10. *von Mering J., Minkowski O.* Nach Exstirpation des Pankreas tritt bei Hunden Diabetes mellitus auf // Arch. f. exptl. Pathol. Pharm. (Leipzig). — 1890. — Vol. 26. — P. 37.
11. *Nobel Prize archive.* Nomination database. Интернет-ресурс, URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/nomination/database.html [дата дост.: 31.05.2013].

12. *Oskar Minkowski* /Who named it? Electronic dictionary of medical eponyms (Ed.: O.-D. Enersen). Интернет-ресурс, URL: <http://www.whonamedit.com/doc-tor.cfm/1616.html> [дата дост.: 31.05.2013].
13. *Каунас* /Электронная еврейская энциклопедия, т.4, кол. 180–182. Интернет-ресурс, URL: <http://www.eleven.co.il/article/12010> [дата дост.: 31.05.2013].
14. *Атамукас С.* Евреи в Литве XIV–XX века. Вильнюс: АО Литуанус, 1990. — 208 с.
15. *Солженицын А.И.* Двести лет вместе (1795 — 1995). Часть I. Изд. 3-е. М.: «Русский путь», 2010. — 512 с.
16. *Petrenko V., Skučaitė V.* Oskaras Minkovskis ir jo nuopelnai diabetologijoje // Diab. panorama. — 1997. — № 2. — P. 19–20.
17. *Giniuvienė D., Serpkova E., Skrockaitė A.* Žymūs Kau-no žmonės. Интернет-ресурс, URL: <http://atminimas.kvb.lt/asmenvardis.php?asm=MINKOVSKIS%20OSKARAS> [дата дост.: 31.05.2013].
18. *Jörgens V.* Oskar Minkowski (1858–1931). An outstanding master of diabetes research // Hormones (Athens). — 2006. — Vol. 5, № 4. — P. 310–311.
19. *Naunyn B.* Erinnerungen, Gedanken und Meinungen. J. F. Dergmann : Munchen, 1925. — 572 S.
20. *Walter Carl Edward Kausch* /Who named it? Electronic dictionary of medical eponyms (Ed.: O.-D. Enersen). Интернет-ресурс, URL: <http://www.whonamedit.com/doc-tor.cfm/2917.html> [дата дост.: 31.05.2013].
21. *Герасименко О.А.* Оскар Минковский — открытие, изменившее мир // Сахарн. диаб. — 2008. — № 4. — С. 102–103.
22. *Editorial.* Bernhard Naunyn (1839–1925), clinician, teacher, scientist // JAMA. — 1969. — Vol. 19. — 208. — № 7. — P. 1182–1183.
23. *Minkowski Oscar* — to Tierfelder Albert, letter of 26th May, 1926 (translated from: [6]).
24. *Tattersall R.* Pancreatic organotherapy for diabetes, 1889–1921. // J. Med. Hist. — 2005. — Vol. 39. — P. 288–316.
25. *Minkowski O.* Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas // Arch. f. exptl. Pathol. u. Pharmakol. — 1893. — Bd. 31. — № 2–3. — S. 85–189.
26. *Minkowski O.* Historical Development of the Theory of Pancreatic Diabetes // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — № 1. — P. 1–6 (Репринт доклада О. Минковского на заседании в честь 25-летия Медицинского общества земли Северный Рейн-Вестфалия 18 ноября 1928 года).
27. *Minkowski O.* Die Total extirpation des Duodenum // Arch. f. exptl Pathol. u. Pharmakol. (Leipzig). — 1908. — Bd. 58. — P. 271.
28. *Forschbach J.* Parabiose und Pankreasdiabetes. Vorläufige Mitteilung // Dtsch. med. Wochenschr. — 1908. — Bd. 34, № 21. — P. 910–911.
29. *Minkowski, O.* Zur Kenntniss der Funktion des Pankreas beim Zuckerverbrauch // Arch. exptl f. Path. u. Pharmakol. Suppl. — 1908. — Bd. 59. — P. 395.
30. *Lasker S.P., McLachlan C.S., ... Jelinek H.F.* et al. Discovery, treatment and management of diabetes // J. Diabetol. — 2010. — Vol. 1. — P. 1–8.
31. *Яроцкий А.И.* Об изменениях величины и строе-ния клеток поджелудочной железы при некоторых видах голодания : Дис. ... д-ра мед. Из лаб. гор. Обуховск. б-цы. СПб.: Тип. Изд-ва «Народная польза», 1898.
32. *Соболев Л.В.* К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока при диабете и некото-рых других условиях (экспериментальное и патолого-анатомическое исследование). Сер. докт. дис., допущ. к защите в Императорск. воен.-мед. акад. в 1900/01 уч. году. № 35. СПб.: Типограф. В.П. Мещерского, 1901.
33. *Opie E.L.* On the relation of the chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mel-litus // J. Exptl Med. — 1900. — Vol. 419. — P. 397–428.
34. *De Dominicis N* Noch Einmal über Diabetes pan-creaticus // Münch. med. Wochenschr. — 1891. — Bd. 38. — P. 717–719.
35. *Capparelli A.* Studi sulla funzione del pancreas e sul diabete pancreatico // Atti dell' Accad. Gioenia di Sci. Natur. in Catania. 1892. — Vol. 5. — P.4.
36. *Утехин В.И., Чурилов Л.П.* Модели болезней и патологических процессов как основа обучения пато-физиологии (на примере истории диабетологических идей) // Бюл. IX читань ім. В.В. Підвисоцького, 27–28 травня 2010 року, Одеса : ОДМУ, 2010. — P. 25–29.
37. *de Leiva Hidalgo A., Brugués Brugués E., de Leiva Pérez A.* From pancreatic extracts to artificial pancreas: History, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone. I: The Pioneers // Av. Diabetol. (Barcelona) — 2009. — Vol. 25. — P. 62–69.
38. *Zuelzer G.L.* Ueber Versuche Einer Specificischen Fermenttherapie Des Diabetes // Zeitschr. f. exptl. Pathol. u. Therap. — 1908. — Bd. 5. — P. 307–318.
39. *Kleiner I.S., Meltzer S.J.* Retention in the circulation of dextrose in normal and depancreatized animals, and the effect of an intravenous injection of an emulsion of pancreas upon this retention // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1915. — Vol. 1. — P. 338 — 341.
40. *Kleiner I.S.* The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes // J. Biol. Chem. — 1919. — Vol. 40. — P. 153 — 170.
41. *Scott E.L.* On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes // Amer. J. Physiol. — 1912. — Vol. 29. — P. 306–310.
42. *Paulesco N.C.* Traité de Physiologie Médicale, t. II, Bucarest, 1920.
43. *Paulesco N.C.* Action de l'extrait pancréatique // C. r. d. séanc. Soc. Biol. — 1921. — Vol. LXXXV. — № 27. — P. 555–559.
44. *Stylianou C., Kelnar C.* The introduction of suc-cessful treatment of diabetes mellitus with insulin // JLL Bull. — 2008, Commentaries on the history of treatment evaluation. Интернет-ресурс, URL: www.jameslindlibrary.org [дата дост.: 1 июня 2013 г.].
45. *Keck F.S., Pfeiffer E.F.* The first experimental dia-betes mellitus // Acta diabetol. lat. — 1989. — Vol. 26. — P. 79–82.
46. *Keck F.S., Duntas L.H.* Brunner's missing «Aha experience» delayed progress in diabetes research by 200

years // *Hormones* (Athens). — 2007. — Vol. 6, № 3. — P. 252–254.

47. *Ali H., Anvar M.,... Chand N. et al.* Diabetes mellitus from antiquity to present scenario and contribution of Greco-Arab physicians // *JISHIM*. — 2006. — Vol. 5. — P. 46–50.

48. *Пастернак Б.Л.* Доктор Живаго. М.: Сов. писатель, 1989. — 736 с.

49. *Brogard J.M., Vetter T., Blickle J.F.* Découverte du diabète pancréatique à Strasbourg // *Diab. Metab.* — 1992. — Vol. 18, № 2. — P. 104–114.

50. *Михайлов В.И., Скрипник В.В.,... Чурилов Л.П. и соавт.* Красное и коричневое: великие эндокринологи в политической истории Румынии // *Здоровье — основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения.* — 2011. — Vol. 6. — С. 647–649.

51. *Whitworth J.A.* Should eponyms be abandoned? No // *Brit. Med. J.* — 2007. — Vol. 335. — P. 425–426.

52. *Polonsky K.S.* The Past 200 Years in Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 36. — P. 1332–1340.

53. *Jörgens V., Minkowski H.O.* Past masters: Oskar Minkowski (1858–1931) // *Diabetologia*. 2005. — Vol. 48, № 8. — P. 17.

54. *Ciechanowicz J.* Polskie rody kresowe: Minkowski // *Magazyn Wileński*. — 1997. — № 8. — P. 14–15.

55. *Pyragas K., Svirskas K.* Minkovskiai ir Lietuva // *Istorija. Lietuvos aukštųjų mokyklų mokslo darbai.* — 2004. — № 62. — P. 70–76. Интернет-ресурс, URL: <http://www.cceol.com /aspx/getdocument.aspx?logid=4&id=9eb1f458-2baf-4f3a-a880-11326b01337d> [дата дост.: 7 июня 2013 г.].

56. *Karowski K.* Mieczysław Minkowski (1884–1972) // *J. Neurol.* — 2001. — Vol. 248. — P. 820–821.

57. *Pai-Dhungat J.V., Parikh F.* Medical philately (medical theme on stamps). Oskar Minkowski & pancreas // *JAPI*. — 2009. — Vol. 57. — P. 602.

58. *Editorial.* Postage stamp to commemorate the founder of experimental diabetology. Интернет-ресурс, URL: <http://www.post.lt/en/about-us/news/item/philately-news/postage-stamp-to-commemorate-the-founder-of-experimental-diabetology> [дата дост.: 1 июня 2013 г.].

59. *Unger R.H., Dobbs R.E., Orci L.* Insulin, Glucagon, and Stomatostatin Secretion in the Regulation of Metabolism // *Ann. Rev. Physiol.* — 1978. — Vol. 40. — P. 307–343.

60. *Чурилов Л.П.* С.М. Лукьянов — выдающийся патофизиолог и государственный деятель эпохи археомодерна // *Бюл. IX читань ім. В.В. Підвисоцького, 27–28 травня 2010 року, Одеса : ОДМУ, 2010.* — с. 30–34.

61. *Чурилов Л.П.* Е.С. Лондон — корифей мировой патофизиологии // *Бюл. VIII читань ім. В.В. Підвисоцького, 28–29 травня 2009 року, Одеса: ОДМУ, 2009.* — с. 17–18.

62. *Shapiro E., Strauss L.* Oskar Minkowski's registration of left atrial pressure curves in mitral valve disease // *Amer. J. Cardiol.* — 1964. — Vol. 14. — P. 107.

ПРАВИЛА ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» представляет на своих страницах оригинальные статьи, обзоры литературы, клинические лекции и наблюдения, учебно-методические публикации. Значительное место отведено публикациям, представляющим новые технологии оказания высоко-технологичной медицинской помощи.

Издание рассчитано на широкий круг читателей — врачей-специалистов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, студентов медицинских ВУЗов, научных работников и преподавателей — и отражает современные взгляды на необходимость развития междисциплинарного подхода к решению проблемы снижения смертности и увеличения продолжительности жизни в РФ.

В журнале имеются следующие разделы: 1) передовые и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации для практического врача; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) исторические очерки; 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов; 9) реклама.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальным для журнала.

Оформление рукописи. Статьи представляются в редакцию в двух экземплярах, напечатанных на одной стороне белой непрозрачной бумаги формата А4 (210 × 297 мм). Текст должен быть напечатан через 2 интервала, черным шрифтом «Times New Roman» (шрифт 14), с полями: сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 25 мм; а также на электронных носителях или по электронному адресу: bulleten@almazovcentre.ru.

Все страницы должны быть последовательно пронумерованы. Рукопись оригинальных статей (и кратких сообщений) должна включать в себя следующие разделы: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) список литературы; 9) иллюстрации; 10) подписи к рисункам; 11) таблицы.

Титульный лист печатается на отдельной странице и включает: ФИО, должность и ученую степень автора (всех соавторов), место (места) выполнения работы и подписи всех авторов (заверяющие согласие на научное и литературное редактирование статьи и передачу редакции журнала прав на статью в отредактированном виде). В нижней части этого листа следует указать ФИО, полный почтовый адрес, телефон, факс и e-mail, должность и ученую степень автора на русском и английском языках, с которым редакция будет поддерживать контакт. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Резюме (Abstract) на русском и английском языках объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов и место выполнения работы, ключевые слова (не более 5). Резюме оригинальной статьи должно включать разделы: актуальность (необязательно) (Background), цель исследования (Objective), материалы и методы (Design and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion).

Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ РФ 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка» в порядке цитирования, на отдельной странице. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции (в случае, когда число авторов превышает 3, используются формулировки «et al.» и «и соавт.»). Ссылки на литературу, цитируемую в тексте статьи, даются нумерацией арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]).

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений). Таблицы должны располагаться в порядке упоминания в статье (в тексте дается указание, например, табл. 1). Все графы в таблице должны иметь заголовки; все сокращения — расшифрованы в конце таблицы.

Рисунки должны быть в электронном виде в форматах *.tif, *.png, *.jpg (Excel, PowerPoint, Word для графиков и диаграмм). Размер фотографий 9 × 12 см. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подпись под рисунком. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается место (в тексте дается указание, например, рис. 1).

Для оригинальной статьи суммарный объем (все разделы) не должен превышать 15 страниц (формат А4); для краткого сообщения — 4 страниц; число иллюстраций — не более 3, количество цитированных источников — не более 15. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекция или иное) согласуется с редакцией заранее. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий общеизвестных метрических единиц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы.

Направление в редакцию работ, уже переданных в другие издания или напечатанных в них, не допускается. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Рукописи, оформленные с нарушением правил, редакцией не рассматриваются.

Оформленные в соответствии с настоящими правилами рукописи следует направлять в электронном виде по адресу:

bulleten@almazovcentre.ru.

Тел./факс +7 (812) 702-37-16.

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте

ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»:

www.almazovcentre.ru