

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.В.Глушкова, О.Г. Косик, Д.Д. Дунаева

Крымский государственный медицинский университет  
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АЗЩЗ) – диффузный токсический зоб (ДТЗ), хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), идиопатический гипотиреоз – относятся к распространенной патологии. Объединение их в одну группу объясняется общими механизмами этиологии и патогенеза: гистологическими изменениями в ЩЗ аналогичного характера, общностью иммунологических данных, генетической предрасположенностью (HLA антигены, B8, DR3, DQ2, DQA1\*0501). Один и тот же больной может иметь все заболевания из этой группы одновременно.

Для понимания молекулярных механизмов функционирования антител большое значение имеет изучение физико-химических и структурных изменений этих белков, являющихся центральным звеном гуморального иммунитета.

Методом изоэлектрического фокусирования в горизонтальном многоячейном аппарате в системе амфолинов (LKB, Швеция) были изучены иммуноглобулины G (Ig G) в цельных сыворотках 10 больных ДТЗ (из них 5 – с тяжелой формой, и 5 – со среднетяжелой) на фоне приема мерказолила и β-адреноблокаторов на протяжении от 6 до 18 месяцев. Кроме того, изучены выделенные осаждением (ПЭГ 6000) циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Последующим иммунодетектированием соответствующими моноспецифическими антисыворотками оценивали структуру и характер фракционного распределения IgG и соотношение его молекул с каппа- и лямбда-типом легких цепей по всему градиенту pH.

Установлено, что изоспектры фракций IgG, участвующих в иммунокомплексных процессах, при различной патологии ЩЗ и в цельной сыворотке совпадают по максимумам в щелочной и среднещелочной области pH-градиента. Соотношение молекул по типу легких цепей в пиках спектра (pH от 7,8 до 8,7) было более высоким для IgG из сывороток больных АИТ (n=5) и ДТЗ в сравнении с группой здоровых лиц (n=20).

При узлом токсическом зобе (n=5) получена иная зависимость – IgG осадки ЦИК при изофокусировании давали один относительно невысокий пик, совпадающий с основным для сывороточного IgG с pH 1,8-1,85, а для иммунокомплексного – ниже 1,4-1,5.

При достижении компенсации, в первую очередь, у больных со среднетяжелой формой тиреотоксикоза, для фракций щелочных зон pH проявляется тенденция к нормализации соотношения каппа/лямбда за счет снижения доли каппа-содержащих молекул IgG. При неэффективности проводимого терапевтического лечения такая тенденция практически не выявлена и свидетельствует о невозможности достижения длительной ремиссии.

У больных после субтотальной резекции ЩЗ при ДТЗ через год и до 5 лет соотношение каппа/лямбда снижалось, не приближаясь к группе здоровых.

Особенности распределения молекул IgG в pH-фракциях по типу их легких цепей и характер изменений в динамике болезни отражают, вероятно, степень участия различных клонов иммунопродуцирующих клеток, а также биофункциональные адаптационные проявления в регуляции иммунного ответа в организме человека в норме и при различной патологии.

## ВПЛИВ ЕСТРАДИОЛУ НА АКТИВНІСТЬ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ В НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ

І.В. Гончар

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України, м. Київ

В клітинах надниркових залоз методами імуногістохімії встановлено існування білка ендотеліальної синтази оксиду азоту (NOS) і підтверджена наявність ензиматичної активності. Виявлення активності не тільки в межах судин, а й у клітинах кори, дає підстави припускати участь синтази оксиду азоту в регуляції ендокринної функції надниркових залоз. Білок NOS асоційований з кавеолами, де знайдені також рецептори естрогенів. Саме через субпопуляцію рецепторів, що локалізуються на плазматичній мембрані, опосередковуються негенномні ефекти естрогенів. Метою роботи було дослідити вплив естрогенів на активність NOS в тканині надниркових залоз щурів.

Естрадіолу бензоат (в олійному розчині) у дозі 100 мкг на тварину вводили щурам лінії Вістар один раз на добу протягом 3 діб. Контрольним тваринам вводили такий же самий об'єм олії. Тварин декапітували через 24 год після останньої ін'єкції гормону. Активність NOS в гомогенатах тканини надниркових залоз і плазмі крові визначали за кількістю окисленого НАДФ в реакції утворення оксиду азоту з L-аргініну.

Введення естрадіолу призводило до збільшення активності NOS у плазмі крові щурів на 68%. Активність ферменту в тканині надниркових залоз підвищувалась на 36% порівняно з контролем. Введення інгібітора NOS (N-нітро-L-аргінінметиловий ефір, L-NAME) суттєво гальмувало стимулювальний ефект естрогенів.

Таким чином, отримані дані свідчать, що введення естрадіолу підвищує активність NOS в плазмі крові і тканині надниркових залоз щурів. На даний час існують суперечливі дані щодо впливу оксиду азоту на синтез кортикостероїдів в надниркових залозах. Естрогени, як було показано раніше, стимулюють синтез кортикостероїдів наднирковими залозами. Можливо, виявлена нами закономірність є частиною регуляторного механізму за принципом зворотного зв'язку, оскільки доведено здатність гідрокортизону блокувати естрадіол-опосередковане збільшення рівня мРНК NOS. Існування перехресної взаємодії між оксидом азоту і естрогенами у регуляції стероїдогенезу, коли кожний з модулаторів впливає на іншого, може сприяти запобіганню надлишкової або навпаки, недостатньої реакції надниркових залоз на стрес.

## ВПЛИВ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ПЕ0607 НА БІОЕНЕРГЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ В СЕРЦІ ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Н.І. Горбенко, О.Ю. Боріков, О.В. Іванова,  
К.В. Таран, Ф.Г. Яременко

Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН  
України, м. Харків

Згідно з даними широкомасштабних епідеміологічних досліджень, дефіцит естрогенів у жінок під час менопаузи асоціюється з негативним впливом на серцево-судинну сис-

тему та прискореним атеросклерозом. В той же час, питання про можливе застосування гормонально-замісної терапії з метою запобігання серцево-судинних захворювань залишається відкритим через неоднозначність висновків окремих експериментальних та клінічних досліджень. На сьогодні як альтернативний метод профілактики кардіоваскулярної патології у жінок після менопаузи розглядають використання селективних модуляторів естрогенових рецепторів, які позитивно впливають на мітохондріальну функцію в серці та судинах без високого ризику розвитку побічних ефектів. В ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського» було синтезовано оригінальне похідне 17 $\beta$ -естрадіолу – ПЕ0607, якому притаманні виразні вазопротекторні властивості у сполученні з відсутністю утеротропних ефектів.

Метою роботи було визначення впливу сполуки ПЕ0607 на біоенергетичні процеси в мітохондріях серця щурів з інсулінорезистентністю, індукованою високофруктозною дієтою (ВФД), на тлі гіпоестрогенії.

Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріектомії у щурів під легким ефірним наркозом. Через 2 тижні після хірургічного втручання розпочинали індукцію синдрому інсулінорезистентності хронічним (протягом двох місяців) надходженням фруктози із питною водою в концентрації 200 г/л. Сполуку ПЕ0607 та препарат порівняння 17 $\beta$ -естрадіол застосовували внутрішньошлунково в дозі 0,2 мг/кг м. т. один раз на добу протягом 8 тижнів. Мітохондрії серця щурів отримували методом диференційного центрифугування. Дихання мітохондрій реєстрували за допомогою закритого кисневого електрода Кларка. За кривими поглинання кисню розраховували швидкість дихання мітохондрій у метаболічних станах 4 та 3 за Чансом (V4, V3) та дихальний контроль (ДК, V3/V4). Активність цитохром С-оксидази визначали спектрофотометричним методом.

Встановлено, що дефіцит естрогенів призводить до зниження коефіцієнта дихального контролю (V3/V4) та посилення швидкості поглинання кисню у стані 4 (за Чансом) (V4) в ізольованих мітохондріях серця як у присутності глутамату та малату (комплекс I електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ)), так і сукцинату (комплекс II ЕТЛ) (p<0,05). Окрім того, в оваріектомованих тварин спостерігали зниження активності цитохром С-оксидази (комплекс IV ЕТЛ) у порівнянні з інтактним контролем (p<0,05).

Показано, що ВФД посилює супресивний вплив дефіциту естрогенів на дихальний контроль за рахунок подальшого підвищення V4 у присутності глутамату та малату (p<0,05), не змінюючи при цьому показники дихання ізольованих мітохондрій серця за умов використання сукцинату та активність цитохром С-оксидази (p>0,05). Отримані результати дозволяють припустити, що дефіцит естрогенів, ймовірно, призводить до зниження активності комплексу IV ЕТЛ, тоді як його комбінація з ВФД викликає додаткове порушення у функціонуванні ЕТЛ на рівні комплексу I. Введення сполуки ПЕ0607 оваріектомованим тваринам із метаболічним синдромом, подібно до 17 $\beta$ -естрадіолу, гальмувало розвиток порушень у функціонуванні ЕТЛ, індукованих гіпоестрогенією та ВФД, про що свідчила нормалізація активності цитохром С-оксидази, відновлення дихального контролю у присутності FADH<sub>2</sub>-залежного субстрату (сукцинату) та його покращення за умов використання NADH-залежного субстрату (малату та глутамату) (p<0,05).

Виявлений позитивний вплив сполуки ПЕ0607 на біоенергетичні процеси в мітохондріях серця в оваріектомованих тварин з інсулінорезистентністю свідчить про перспективність її застосування з метою ослаблення серцево-судинної патології у жінок після менопаузи.

## Шановні лікарі!



Компанія Фармак засвідчує Вам свою повагу та повідомляє, що на клінічній базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» проводиться **клінічне дослідження інноваційного препарату**. Серед Ваших пацієнтів чоловічої статі, хворих на цукровий діабет та інші захворювання, більшість мають ознаки синдрому гіперестрогенемії. Досліджуваний препарат створений для нормалізації співвідношення тестостерон/естрадіол у таких пацієнтів. **Очікуваний результат** - покращення еректильної функції та лікування основного захворювання шляхом впливу на ліпідний обмін.

### Набір пацієнтів продовжується і буде тривати до квітня 2015 року.

Просимо Вас направляти хворих із вказаною проблемою для консультації, та безкоштовного лабораторного скринінгу рівня статевих гормонів.

**Звертатись за адресою:** ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділення клінічної андрології, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. Телефон: (044) 432-86-66 e-mail: vitaliyluch@mail.ru  
Керівник відділення клінічної андрології д.м.н., професор Лучицький Євген Васильович

### Основні критерії включення:

- пацієнти чоловічої статі у віці від 20 до 70 років;
- пацієнти з наявністю синдрому гіперестрогенемії (пацієнти с діагнозом: гіпогонадізм, вісцерально-абдомінальне ожиріння та метаболічний синдром, гінекомастія, секреторна форма безпліддя);
- підвищення рівня естрадіолу в сироватці крові вище 53,25 пг/мл, або з коефіцієнтом співвідношення тестостерон/естрадіол < 84.