

Давидович Н.Я., Давидович О.В.

## **ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМИ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ**

**Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського**

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та імунного статусу у хворих на цукровий діабет І типу – Описано значення порушень регуляторного впливу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та імунного статусу у хворих на ЦД І типу .  
Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, иммунного состояния у больных сахарным диабетом I типа – Описано значение нарушений регуляторного воздействия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, иммунного состояния у больных сахарным диабетом I типа.

The functional state of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, immunological state on patients with diabetes mellitus I – The main role lead to the value of the regular disorders and its influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal system, immunological state on patients with diabetes mellitus I.

**Ключові слова:** цукровий діабет І типу, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, інсулін, кортикостероїди.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, инсулин, кортикостероиды.

**Key words:** diabetes mellitus I, hypothalamic-pituitary-adrenal system, corticosteroides.

Відомо, що цукровий діабет є захворюванням з полігормональним порушенням регуляції гомеостазу глюкози [2,10]. Ця гіпотеза підтверджується тим, що хоч основна роль і належить інсуліну, але при діабеті порушується синтез і регуляційні взаємовідносини між іншими гормонами, які беруть участь у вуглеводному обміні [13,16].

Насамперед, це стосується гормонів мозкової частини надниркових залоз: адреналіну та норадреналіну; пучкової зони кори надниркових залоз — глюкокортикоїдів: кортикостерону та кортизолу; гормонів, які секретуються передньою часткою гіпофізу (аденогіпофізом): кортикотропіну (АКТГ) та соматотропіну (СТГ); гормону гіпоталамусу: соматостатину, який синтезується також Д-клітинами острівців Лангерганса; підшлункової залози — глюкагону та соматостатину, тиреоїдних гормонів [1, 20].

Під впливом інсуліну активуються ферменти фосфорилування глюкози (глюкокінази в печінці та гексокінази в м'язовій, жировій та інших тканинах), які каталізують утворення глюкозо-6-фосфату. При збільшенні його кількості підвищується активність процесів для яких він є початковим продуктом (гексозомонофосфатний цикл та анаеробний гліколіз). Інсулін збільшує частку участі глюкози в процесах утворення енергії при незмінному загальному рівні енергопродукції [17, 39]. Активація глюкозо-6-фосфату інсуліном глікогенсинтетази та глікогенрозгалуженого ферменту сприяє збільшенню синтезу глікогену. Поряд з цим інсулін має інгібуючий вплив на глюкозо-6-фосфатазу печінки, гальмуючи таким чином вихід вільної глюкози в кров [3, 34]. Кінцевим результатом дії інсуліну (при його надлишку) є гіпоглікемія, яка стимулює секрецію гормонів-антагоністів інсуліну: адреналіну, норадреналіну, глюкагону, СТГ, глюкокортикоїдів та тиреоїдних гормонів [8,38].

Адреналін та норадреналін сприяють глікогенолізу в печінці та м'язах. Збільшення синтезу ц-АМФ під впливом катехоламінів (в більшій мірі адреналіну) активує фосфорилазу печінки, розпад глікогену та утворення великої кількості вільної глюкози [23, 29, 30].

Вивільнення катехоламінів, як з мозкового шару надниркових залоз, так і з закінчень симпатичної нервової системи, проходить під впливом таких факторів як стрес (а при цукровому діабеті це може бути і зміна рН крові), гіпоглікемія, гіпотонія та ін. [6, 7, 31]. Інактивація катехоламінів проходить з участю двох ферментних систем: катехол-0-

метилтрансферази (КОМТ) та моноаміноксидази (МАО). КОМТ є внутрішньоклітинним ферментом, який локалізується в цитоплазмі та у 50% знаходиться в синаптосомах центральної та периферичної нервової системи, а 50% — в печінці, нирках, селезінці, кишечнику, жировій тканині. МАО широко представлена в печінці, нирках, нервовій тканині, головному мозку, серці, статевих залозах. Катехоламіни регулюють секрецію гормонів, що беруть участь у вуглеводному обміні: через  $\alpha$ -рецепторний механізм стимулюють вивільнення глюкагону та інсуліну, а через  $\alpha$ -рецепторний механізм пригнічують секрецію інсуліну [15, 26, 28].

Взаємозв'язок гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи підтверджено Ю.Н. Зурнаджи, В.Г. Козирицьким, Т.І. Богдановою та спіавтор., 1991 при вивченні експериментального стрептозотоцинового діабету у мишей та щурів. Гіперглікемія вже через 2 тижні після викликання діабету супроводжувалась підвищенням відносної маси надниркових залоз на фоні зниження маси тіла тварин. В мозковому шарі клітини ушкоджувались некротичними процесами, зустрічались набухлі хромосоми. В корі з'являються гігантські кортикохромафінні клітини. Посилюються при цукровому діабеті І типу і ознаки функціональної гетерогенності в межах однієї клітини на рівні стероїдпродукуючих органел.

В аденогіпофізі секреторна активність клітин у віддалені терміни посилювалась, причому деякі з них вступали у фазу функціонального виснаження — з'явилися темні, дистрофічно змінені соматотропоцити, клітини адренал- та тиреоїдектомії — як елементи крайнього ступеня функціонального напруження кортико- та тиреотропоцитів. Морфологічні зміни адренкортикоцитів при цукровому діабеті І типу обумовлені як впливом АКТГ, так і порушенням механізму зворотнього регуляторного зв'язку між аденогіпофізом та наднирковими залозами, що спричинює появу клітин адреналектомії [5, 41].

Корковою частиною надниркові залози секретують кортикостероїди, які складаються з 21 вуглеводного атому та є похідними прегнану та алопрегану. Попередником стероїдних гормонів є холестерин, запаси якого в надниркових залозах людини складають 20% загальної маси. Кортикостероїди підвищують вміст глікогену в печінці, зменшують мембранний транспорт глюкози та її утилізацію на периферії. Будучи катаболічними гормонами, глюкокортикоїди збільшують розпад білків, а утворені при цьому амінокислоти використовуються як основний субстрат для глюконеогенезу [37].

Біологічно активними глюкокортикоїдами в порядку зменшення активності є кортизол, кортизон, кортикостерон, II-дезоксикортизол та II-дегідрокортикостерон. Кортизол є основним кортикостероїдом, який здійснює контроль секреції кортиколіберину та АКТГ. Основним місцем обміну кортизолу є печінка [4, 35].

Синтез стероїдних гормонів залежить від наявності холестерину, що, як було зазначено вище, є їх попередником, а поповнення запасів холестерину в організмі знаходиться під контролем АКТГ, який пришвидшує поступлення вільного холестерину з плазми. Біосинтез кортикостероїдів починається в мітохондріях, де від холестерину проходить відщеплення бокового ланцюжка з утворенням прегненолону. Поступлення і транспортування холестерину в мітохондрії здійснюється специфічним білком, біосинтез якого стимулюється протеїнкіназою, яку активує АКТГ Горшкова Т.В. (1988).

Підвищення секреції АКТГ викликає збільшення маси надниркових залоз, активацію синтезу ними кортизолу. Встановлено, що в механізмі дії АКТГ, як і в більшості пептидно-білкових гормонів, центральну роль відіграє аденілатциклазна система. Синтезований нею цАМФ відтворює в надниркових залозах всі ефекти АКТГ.

Тривале введення глюкокортикоїдів в організм може викликати порушення вуглеводного обміну ("стероїдний діабет"), але в окремих випадках воно є показаним для лікування хворих на цукровий діабет [18].

Рядом авторів Безверха Г.П., Горшкова Т.В., 1978 вивчалась функціональна активність кори надниркових залоз у хворих на цукровий діабет. Виявлено, що єдиним фактором, який викликає посилення продукції кортикостероїдів є декомпенсація хвороби, але у

хворих з ожирінням рівень глюкокортикоїдів був підвищений і в період компенсації, що сприяло виникненню більш важких метаболічних порушень.

Оскільки при ЦД I типу спостерігається порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи характерними є зміни і в імунному статусі хворих. В індукції цукрового діабету I типу беруть участь як клітинні, так і гуморальні механізми. В крові має місце Т-клітинний дефіцит. Зміна нормального співвідношення між різними субпопуляціями Т-клітин, збільшення кількості цитотоксичних Т-клітин та зменшення Т-чутливих, посилення активності спонтанних розеткоутворюючих клітин. Будь-який аутоімунний процес супроводжується інтенсивним утворенням циркулюючих імунних комплексів [35, 12, 42]. Встановлено різке збільшення титру антитіл до кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у хворих на цукровий діабет, які отримували інсулін і цей показник корелював з вираженістю нефро- та ретинопатії. При цьому спостерігалось зниження загального вмісту комплементу, зростання кількості ЦІК [33].

Окремі автори відзначають при ЦД I типу та ЦД II типу тенденцію до підвищення концентрації Ig A, Ig M, а у випадку ЦД ускладненого мікроангіопатією, і підвищення концентрації Ig G [22, 27]. Інші автори спостерігали зниження Ig A та збільшення Ig M та Ig G [19, 32].

Таким чином, усе вищевикладене демонструє, що глюкокортикоїди впливають на метаболізм як вуглеводів, так і ліпідів, крім цього вони регулюють утворення інсуліну та виділення його β-клітинами підшлункової залози Г.Х. Фреймане (1968).

Складність механізмів порушень регуляторного впливу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та імунного статусу у хворих на цукровий діабет I типу свідчить про те, що актуальним завданням сьогодення є розробка нових та диференційованих підходів до вивчення патогенезу даного захворювання.

1. Акмаев И.Г. Современные представления и взаимодействия регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук.- 1996. - Т. 26, № 1.-с. 3-20.
2. Акметов А.С., Зефирова Г.С. Сахарный диабет: причины и признаки // Твое здоровье. - 1990. - № 6. - с. 10-13.
3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет: 100 вопросов и ответов. - М.: Союзмединформ. - 1992. - 55 с.
4. Безверхая Т.П. Содержание и соотношение кортизола и кортикостерона в крови больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринол. - 1972. - № 1. - с. 46-48.
5. Безверхая Т.П. Функциональная активность коры надпочечников и обмен кортизола у больных сахарным диабетом : Автореферат дис. ... к. м. н. - Киев, 1978. - 45с.
6. Бесненко Л.И., Черняк П.И. Дифференциальная диагностика заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны // Клини. хирургия. - 1991. - № 1. - с. 20-23.
7. Генделека Г.Ф., Лакиус В.В., Перстнев В.К. Клиническая характеристика больных сахарным диабетом I типа // Лік. справа.- 1996. - № 5-6. - с. 109-113.
8. Горшкова Т. В. Аденилат и гуанилатциклазная система надпочечников в норме и при патологии: Автореф. дис.... канд. биол. наук. - М., 1988. - 24 с.
9. Древаль А.В., Садыкова Р.Е. и др. Иммунологические характеристики больных инсулинозависимым сахарным диабетом с различной длительностью заболевания // Пробл. эндокринологии. - 1993. - Т. 39, № 1. - с. 8-11.
10. Ефимов А.С., Ткачук Ю.В., Щербак А.В. Сахарный диабет: проблемы наших дней. - К.: Наука, 1993. - 120 с.
11. Зубкова Г.А. Функция тимуса и Т-супрессоров антителообразования при сахарном диабете: Автореф. дис. ... канд. биолог. наук. - К., 1990. - 21 с.
12. Камаева О.И. Иммунологические аспекты развития сахарного диабета и его осложнения // Тер. архив. - 1994. - Т. 66, № 10. - с. 14-17.
13. Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Эндокринная функция поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете у крыс и ее особенности при адаптации к гипоксии // Пробл. эндокринологии. - 1993. - Т. 39. - № 5. - с. 37-39.

14. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Василенко Г.В., Жулинский В.А. Участия различных отделов гипоталамуса в патогенезе экспериментального сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. - 1995. - Т. 4, № 5. - с. 34-37.
15. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Мельникова О.В. Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и пептидергической системы гипоталамуса у животных с экспериментальным сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. - 1996. - Т. 42, № 1. - с. 34-37.
16. Коммисаренко И.В. Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях. - К.: Здоров'я. - 1984. - 237 с.
17. Мамедгасанов Р.М., Мазовецкий А.Г., Семавин И.Е. Динамика и контроль сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. - 1988. - № 3. - с. 32-39.
18. Морфофункциональная оценка экспериментального сахарного диабета / Зунарджи Ю.Н., Козырицкий В.Г., Богданова Т.И. и др. // Эндокринология. - 1991. - № 21. - с. 64-71.
19. Никонова Т.В. Изучение ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета при I и II типе сахарного диабета: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1990. - 16с.
20. Палюк П.М. Сахарный диабет // Физиол. журн. - 1990. - Т. 36, №1. - с. 113-121.
21. Потемкин В.В., Никонова Т.В., Брыкова С.В. Динамика ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом I типа // Пробл. эндокринологии. - 1994. - Т. 40, № 5. - с. 5-7.
22. Салтыков Б.Б., Беликов В.Л., Тарасова В.К. и др. Количественное изменение иммуноглобулинов крови у больных сахарным диабетом I и II типов с микроангиопатией, выявленной при морфологическом исследовании // Тер. арх. - 1990. - № 4. - с. 111-113.
23. Соселия Г.С. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников у больных сахарным диабетом с ожирением: Автореф. дис.... к.м.н. - М., 1980. - 19 с.
24. Слюсаренко Н.С., Таранова Н.Б. Вплив інсулінотерапії на імунний статус хворих з вперше виявленим цукровим діабетом // Лікарська справа. - 1994. - № 3-4. - с. 102-103.
25. Фреймане Т.Х. Биохимические исследования функционального состояния коры надпочечников при диабете: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Рига, 1968. - 22 с.
26. Чеботарьов В.Ф., Зубкова Г.А., Захарченко Т.Ф., Степура Л.М. Ендокринна функція тимуса та показник природного імунітету при інсулінозалежному цукровому діабеті в експерименті // Ендокринологія. - 1994. - Вип. 23. - с. 81-84.
27. Bakas S., Mackay I.R., Rowley M.J. et al. Islet cell antibodies and other markers of diabetes mellitus to Nauruans // Diabetologia. - 1990. - Vol. 34. - p. 796-800.
28. Bonifacio E., Bingley P.J., Shattock M. et al. Quantification of islet – cell antibodies and prediction of insulin independent diabetes // Lancet. - 1990. - V. 335, № 8682. - p. 147-149.
29. Bhatia E., Eisenbarth G. S. Pathogenesis of type I diabetes // Ann. Inst. Pasteur. Immunol. - 1986. - V. 137. - № 3. -, p. 452-455.
30. Bloom S.R., Adrial T.E., Barnes A.T., Polak T.M/ Autoimmunity induced by hormonal contaminants of insulin // Lancet. - 1979. - V. 1. p. 14-17.
31. Degos L. Complexe HLA clans Susceptibilite diabete insulin independent // Presse Med. - 1990. -, T. 19, № 28, - p. 1303-1304.
32. Grob P. J. Diabetes and immunology // Diabetologia. - 1992. - Vol. 27, № 2. - p. 197-202.
33. Johnson A.D., Taylor R. Diabetes mellitus // Postgrad. med. J. - 1990. - Vol. 66. - p. 1010-1024.
34. Kefalides N.A. Basement membranes: structural and biosynthetic considerations // J. Invest. Dermatol. - 1975. - V. 65. - № 1. - p. 85-92
35. Kingston M.E., Ashaf A.M., Donnelly R. I. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis // Gastroenterology. - 1984. - № 87. - p. 688-694.
36. Luomilehto L.K., Limmiet G.R., Mackay O. P. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin – dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease // Lancet. - 1994. - V. 343, № 89. - p. 1383-1385.

37. Nerup I., Mandrup- Poulsen T. On the pathogenesis of IDDM // Diabetologia. - 1994. - №37. - p. 82-89.
38. Raskin P., Rosenstock T. Blood glucose control and diabetic complications // Ann. Intesn. Med. - 1989, - V. 105. - № 2. - p. 254-263.
39. Robinson S.C., James P.T., Power R., Roberts S.H. The human insulin issue one districts response to individuals. Case studies and lesson learnt // Pract. diab. Intern. - 1995. - V. 12 № 2. - p. 63-66.
40. Secchi H., Crosti H., Bonisolli L. Impairment of lymphocyte suppressive systems in recent onset insulin - dependent diabetes mellitus. Correlation with blood glucosa and serum insulin levels // Acta diabetol. lat. - 1989. V. 26. № 3. - p. 257-263.
41. Van Thiel D. H. Diabetes mellitus and hepatobiliary disease // Curr. Concepts i Gastrocnetesology. - 1985. - № 4. p. 4-13.
42. Wilkin T. J. Antibody markers in predicting type 1 diabetes: a review // J. roy. Soc. Med. - 1990. - Vol. 83. - p. 632-636.