

взаємовідносин між Т і жировою тканиною. Інші прояви СВДА зумовлені зменшенням впливу Т на статеву, нервову, м'язову системи, кісткову тканину, судини, кровотворення тощо. Згасає лібідо, розвиваються депресія, дратливість, сексуальна (еректильна) дисфункція, остеопороз і атрофія м'язів (послаблення анаболічної дії андрогенів), анемія (через зменшення секреції еритропоєтину), морфологічні зміни статевих органів, пригнічення сперматогенезу, серцево-судинні ускладнення (ендотеліальна дисфункція, атерогенні порушення ліпідного спектру крові) тощо.

Шляхи гормональної фармакотерапії хворих на СВДА залежать від її мети. У разі планування батьківства перевагу надають гормональним стимулювальним засобам – гонадотропінам, інгібіторам ароматази. В іншому разі патогенетично виправданою є замісна гормональна терапія препаратами Т у різних хімічних та лікарських формах. Етерифікація Т покращує його фармакокінетичні параметри: збільшує біодоступність при пероральному застосуванні, пролонгує гормональну дію, уповільнює деградацію. За наявності шлунково-кишкових або печінкових порушень призначають Т у трансдермальній формі. Набуло визнання використання гелю Т, що забезпечує підтримання необхідної концентрації андрогену в крові, зменшує ризик побічних ускладнень і є зручним для пацієнта. Загалом, замісна андрогенна терапія при СВДА покращує стан здоров'я і якість життя пацієнтів.

## МЕТАБОЛІЗМ ТЕСТОСТЕРОНУ В МОЗКУ ТА СТАТЕВА ПОВЕДІНКА САМЦІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПОЄДНАНОЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ СТРЕСУ ТА АНТАГОНІСТА НОРАДРЕНАЛІНУ МЕТИЛДОФА

**О.Г. Резніков, А.А. Лимарєва, Л.В. Тарасенко, Н.Д. Носенко**

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

Дослідження механізмів формування нейроендокринних порушень, спричинених пренатальним стресом в період внутрішньоутробного розвитку організму, є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки ці порушення призводять до розвитку безпліддя, аномалій статевої поведінки і змін адаптивних реакцій у нащадків. В попередніх дослідженнях нами було доведено залучення гормональних чинників, ендогенних опіоїдів, кальційзалежних механізмів у зумовлених пренатальним стресом ранніх порушеннях метаболізму андрогенів у нейроендокринних структурах та аномаліях статевої поведінки у нащадків чоловічої статі. В даній роботі з метою поглиблення уявлень про патогенез синдрому пренатального стресу було проведено фармакологічний аналіз ролі норадреналіну як медіатора стресу в опосередкуванні впливу пренатального стресу на метаболічні процеси та поведінку.

На експериментальній моделі синдрому пренатального стресу, відтвореного у нащадків шляхом одногодинної іммобілізації самиць щурів впродовж останнього тижня вагітності (з 15 до 21 доби), досліджено вплив пренатального застосування антагоніста норадреналіну метилдофа (400 мг/кг, перорально, щодобово за 30 хв перед стресуванням вагітних тварин) на метаболізм тестостерону в дискретних структурах мозку самців щурів раннього постнатального віку (10 діб) і статево поведінку молодих тварин (3 міс).

Дослідження статевої поведінки за жіночим типом, яке було проведено на кастрованих самцях після замісної гор-

мональної терапії естрадіолу бензоатом та прогестероном, виявило значні порушення в групі пренатально стресованих самців. В усіх тварин з'явилися компоненти жіночої статевої поведінки (лордозні реакції), які повністю відсутні у нормальних самців. Введення метилдофа перед стресуванням вагітних самиць помірно послаблювало фемінізуючий ефект пренатального стресу, про що свідчить зменшення на 41% кількості лордозних реакцій. Водночас у переважній більшості тварин цієї дослідної групи (80%), на відміну від пренатально стресованих самців, спостерігалась гомосексуальна та бісексуальна поведінка, тобто вони демонстрували як лордозні реакції, так і садки. Під впливом пренатального стресу відмічено зниження ароматазної активності у преоптичній ділянці мозку, що асоціюється з центром регуляції чоловічої статевої поведінки, самців щурів віком 10 діб. Ці зміни віддзеркалюють індуковану пренатальним стресом фемінізацію нейрохімічних процесів в критичному періоді андрогензалежної статевої диференціації мозку і є одним із механізмів реалізації дії пренатального стресу на статево поведінку дорослих самців щурів. Стресування вагітних тварин на тлі застосування метилдофа не спричинило суттєвих змін ароматазної активності в преоптичній ділянці мозку самців щурів раннього постнатального віку, що свідчить про протекторну дію препарату на процеси ароматизації тестостерону. Наведені дані свідчать про залучення норадренергічної системи головного мозку у розвиток порушень метаболізму тестостерону в мозку, що розвивається, а також статевої поведінки самців щурів, що їх викликає пренатальний стрес.

## ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ ПРЕНАТАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА НЕЙРОЕНДОКРИННУ СИСТЕМУ І ПОВЕДІНКУ

**О.Г. Резніков, Н.Д. Носенко**

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

Нейроендокринна система здійснює численні функції фізіологічної регуляції процесів метаболізму, адаптації до зовнішніх впливів та змін гомеостазу, репродукції та ін. Порушення нейроендокринних функцій призводять до тяжких наслідків, які включають патологічні зміни сомато-статевого розвитку, резистентності організму до стресових чинників, поведінки, безпліддя, розлади імунної системи тощо. В теперішній час особливу актуальність набуває вивчення причин і механізмів розвитку патологічних станів, які виникають внаслідок дії стресових, гормональних і нейротропних чинників на ранніх етапах онтогенезу.

Результати наших багаторічних досліджень розкривають фундаментальні механізми програмування нейроендокринної патології, індукованої пренатальним стресом, та доводять можливість її фармакологічної профілактики. Принципово важливими для розуміння патогенезу синдрому пренатального стресу є встановлені факти про нівелювання статевих особливостей стероїд-ароматазної активності та розподілу розчинних білків у преоптичній ділянці гіпоталамуса в ранньому постнатальному віці, зміни реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГПАС) на стресову та центральну вазопресинергічну і норадренергічну стимуляцію у дорослих самців і самиць щурів. Доведено ключову роль ендогенних опіоїдів, глюкокортикоїдів та тестостерону у зумовлених пренатальним стресом ранніх порушеннях ароматизації

андрогенів та розподілу білків у преоптичній ділянці гіпоталамуса, які детермінують формування аномальної статевої поведінки у самців. Показано, що патологічні ефекти пренатального стресу стосовно нейроендокринної системи і репродуктивної поведінки реалізуються за безпосередньої участі кальційзалежних і норадренергічних механізмів.

Встановлено, що індукованим стресом нейроендокринним порушенням можна запобігти введенням під час стресування вагітних матерів дексаметазону, тестостерону, антагоніста норадреналіну метилдофа, блокатора опіоїдних рецепторів налтрексону або блокатора мембранних кальцієвих каналів L-типу німодипіну. Застосування зазначених препаратів попереджає або значно послаблює такі прояви синдрому пренатального стресу, як ранні порушення метаболізму андрогенів і розподілу білків у нейроендокринних структурах мозку, фемінізація статевої поведінки у дорослих самців, зміни реакції ГГАС на гострий стрес та інтрацеребральне введення норадреналіну. Доведено потенційну небезпеку дородового застосування деяких гормональних і фармакологічних засобів для репродуктивного здоров'я та адаптаційного потенціалу у дорослих нащадків.

## РАННЯ ДІАГНОСТИКА ДІАБЕТИЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

**В.М. Рибальченко**

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

Сучасні лабораторні методи дозволяють виявити діабетичну хворобу нирок (ДХН) тільки на стадії мікроальбумінурії (МАУ), пропускаючи при цьому структурні та функціональні порушення, які розвиваються задовго до підвищення екскреції альбуміну. Але саме в цей період, на думку багатьох дослідників, початок профілактичних заходів з метою попередження прогресування ДХН може бути найбільш ефективним.

Поява МАУ свідчить про наявність склерозу не менше 20-25% нефронів, а прогресування до стадії протеїнурії – про втрату 50-70% клубочків, що вказує на незворотність ураження нирок, коли ефективність запровадженої терапії вкрай обмежена, та прогресуюче зниження фільтраційної функції стає невідворотним. Тому залишається актуальною проблема пошуку ранніх доклінічних маркерів діагностики ДХН.

Метою дослідження було дослідити функціональний стан нирок методом динамічної рено-ангіографії у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Обстежено 51 особу з ЦД 2 типу, з них вперше виявлений ЦД 2 типу – у 15 осіб та у 36 осіб – з різною тривалістю діабету 2 типу (від 1 до 10 років), без МАУ. Контрольну групу склали 25 умовно здорових людей. Хворим проводили динамічну реноангіографію – сцинтиграфічний метод візуалізації нирок на гамма-камері з метою визначення параметрів накопичення і виведення нефротропних радіофармацевтиків (РФП). Фільтраційну функцію нирок оцінювали за часом максимального накопичення ( $T_{max}$ ), екскреторну функцію – за часом напіввиведення РФП ( $T_{1/2}$ ).

У хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу спостерігалось вірогідне уповільнення екскреторної функції майже в 2 рази (у хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу  $T_{1/2}$  становило в середньому 20,67 хв., а в контрольній групі – 12,64 хв.), що може бути прогностичним показником раннього розвитку ДХН.

Фільтраційна функція вірогідно не змінювалася, хоча мала тенденцію до уповільнення: у хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу  $T_{max}$  – 3,97 хв., в контрольній групі – 3,51 хв.).

Не виявлено вірогідних змін показників фільтраційно-екскреторної функції у хворих на ЦД 2 типу тривалістю 1-5 років в стадії компенсації діабету, що може свідчити про позитивний вплив компенсації захворювання на функцію нирок.

У хворих з тривалістю діабету від 6 до 10 років спостерігали вірогідне уповільнення екскреторної функції та тенденцію до уповільнення фільтраційної функції – хвилинний об'єм клубочкової фільтрації був підвищений на 42%, у 12 хворих цієї групи спостерігалась мікроальбумінурія. Слід підкреслити, що приблизно у половини хворих цієї групи (переважно чоловіків) час напіввиведення РФП був уповільнений більш ніж удвічі порівняно з контролем, що свідчить про виражене пригнічення екскреторної функції.

Проведення радіоізотопних досліджень нирок може бути використане для діагностики порушень функції нирок на ранніх стадіях розвитку при ЦД 2 типу та контролю ефективності запровадженого лікування.

## ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННОЇ СТІНКИ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

**Я.А. Саєнко, А.В. Коваленко, Б.М. Маньковський**

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

На сьогоднішній день в науковій літературі надзвичайно мало даних щодо атеросклеротичного ураження магістральних судин хворих на цукрового діабету (ЦД) 1 типу. Однак, багато епідеміологічних досліджень останніх років вказують на важливу роль ЦД, як одного із незалежних факторів ризику порушень мозкового кровообігу. Встановлено також, що цереброваскулярні захворювання є провідною причиною смертності у хворих на ЦД як 1, так і 2 типу, адже близько 20% хворих на ЦД помирають від інсульту, що робить його однією із провідних причин смерті в даній групі хворих.

Метою дослідження було вивчити стан судинної стінки магістральних артерій головного мозку у хворих на ЦД 1 типу.

Методом ультразвукової доплерографії нами було обстежено 53 хворих на ЦД 1 типу (30 жінок, 23 чоловіка). Середній вік становив  $37,8 \pm 1,7$  років, тривалість захворювання діабетом  $12,0 \pm 1,2$  років, рівень глікованого гемоглобіну –  $8,8 \pm 0,3\%$ . Рівень загального холестерину становив  $5,03 \pm 0,18$  ммоль/л.

При дослідженні екстракраніального кровотоку у 7 (13%) хворих на ЦД 1 типу було виявлено атеросклеротичне ураження магістральних артерій голови. За даними проведеної ультразвукової доплерографії, атеросклеротичні бляшки візуалізувались в області біфуркації правої та лівої загальної сонної артерії, а також в гирлі внутрішньої сонної артерії. Середній вік цих хворих був  $48,86 \pm 3,39$  років, тривалість захворювання становила  $14,71 \pm 4,10$  років, глікований гемоглобін –  $9,13 \pm 0,70\%$ , рівень загального холестерину та  $\beta$ -ЛП дорівнювали  $5,24 \pm 0,42$  та  $4,02 \pm 0,50$  ммоль/л відповідно.

У 5 із 7 хворих візуалізувались поодинокі кальциновані, переважно напівциркулярні гетерогенні бляшки, що локалізувались в області біфуркації ЗСА з переходом на гирло ВСА. Виявлені атеросклеротичні бляшки не впливали на гемодинаміку і перекривали просвіт судини до 30%. Середній вік хворих