



ISSN 1310-8131

Том VI / Volume VI

Книжка 4 / Number 4, 2001

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

**Гл. редактор:** Боян Лозанов  
**Научен секретар:** Филип Куманов

**Editor-in-Chief:** Bojan Lozanov (Sofia)  
**Scientific Secretary:** Philip Kumanov (Sofia)

**Редакционна колегия:**

А.-М. Борисова, Г. Дашев, Л. Дянков,  
С. Захариева, Г. Кирилов, Д. Коев,  
К. Коприварова, Ив. Мендизов,  
М. Протич, Вл. Христов

**Editorial Board:**

А.-М. Borissova (Sofia), V. Christov (Sofia),  
G. Dachev (Sofia), L. Diankov (Sofia), G. Kirilov (Sofia)  
D. Koev (Sofia), K. Koprivarova (Sofia), I. Mendizov (Sofia),  
M. Protich (Sofia), S. Zakharieva (Sofia)

**Редакционен съвет:**

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,  
Г. Кирилов, Л. Коева,  
Ал. Александров, М. Андреева,  
Н. Овчарова, Т. Сечанов,  
С. Симеонов, Ив. Цинликов

**Advisory Board:**

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),  
L. Koeva (Varna), Al. Alexandrov (Sofia),  
M. Andreeva (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),  
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),  
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

**Международен научен съвет:**

М. Бергер (Дюселдорф), М. Богоев (Скопие),  
А. Булатов (Москва), Ф. Деланж (Брюксел),  
К. Жафиол (Монпелие), А. Изидори (Рим),  
С. Имамоглу (Бурса), Б. Каранфилски (Скопие),  
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн),  
Х. Кийн (Лондон), И. Климеш (Братислава),  
М. Кокулеску (Букурещ), П. Корвол (Париж),  
Д. А. Кутрас (Атина), Дж. Лазарус (Кардиф),  
Ж. Метелко (Загреб), Е. Нишлаг (Мюнстер),  
А. Пинкера (Пиза), М. Сerrано Риос (Мадрид),  
Й. Фьовени (Будапеща)

**International Scientific Board:**

M. Berger (Düsseldorf), M. Bogoev (Skopje),  
A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest),  
P. Corvol (Paris), F. Delange (Brussels),  
J. Fovenyi (Budapest), S. Imamoglu (Bursa),  
A. Isidori (Rome), C. Jaffiol (Monpellier),  
B. Karanfilski (Scopie), H. Keen (London),  
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),  
I. Klimes (Bratislava), D. A. Koutras (Athens),  
J. H. Lazarus (Cardiff), Z. Metelko (Zagreb),  
E. Nieschlag (Münster), A. Pinchera (Pisa),  
M. Serrano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от:  
• ExtraMed (London)  
• Elsevier Science (Amsterdam)  
• Raymon Mulford Library (Ohio)  
• Български цитатен указател

ISSN 1310-8131

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том VI, кн. 4, 2001

## Съдържание

### Обзори

#### **П. Андреева-Гатева**

Рецепторите, активирани от пероксизомни пролифератори (PPARs) – свързващо звено между липидния и въглехидратния метаболизъм, възпалението и оксидативния стрес ..... 4

#### **Ив. Топузов**

Ендокринни и метаболитни механизми, участващи във формирането и поддържането на „женския басейн“ ..... 14

### Оригинални статии

#### **А. Куртев, Н. Мирева**

Автоимунен тиреоидит при деца с ювенилен хроничен артрит и системен лупус еритематодес ..... 21

#### **Н. Овчарова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев, Д. Чаръкчиев**

Пероксидирани липиди при захарен диабет тип 2 с ретинопатия и артериална хипертония ..... 27

#### **П. Андреева-Гатева, В. Орбецова**

Полово диференцирана модулация на метаболитните ефекти на диета, обогатена с фруктоза, при плъхове чрез предварително третиране с антиоксиданти ..... 35

Календар ..... 43

Съобщения ..... 47

Указания за авторите ..... 48

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145  
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар  
<http://www.medicalnet-bg.org>

The Journal is indexed in:  
• ExtraMed (London)  
• Elsevier Science (Amsterdam)  
• Raymon Mulford Library (Ohio)  
• Bulgarian Citation Index

## Journal

# ENDOCRINOLOGIA

vol. VI, number 4, 2001

## Contents

### Reviews

**P. Andreeva-Gateva**

Peroxisome Proliferator-activated Receptors (PPARs) – Cross-linking Site of Lipid and Carbohydrate Metabolism, Inflammation and Oxidative Stress..... 4

**I. Topouzov**

Endocrine and Metabolite Mechanisms Involved in the Formation and Maintenance of the „Women’s Pool“ ..... 14

### Original Articles

**A. Kurtev, N. Mireva**

Autoimmune Thyroiditis in Children with Juvenile Chronic Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus ..... 21

**N. Ovcharova, P. Angelova-Gateva, D. Koev, D. Tcharatchiev**

Serum Peroxidized Lipids in Diabetes Type 2 Patients with Retinopathy and Hypertension ..... 27

**P. Andreeva-Gateva, V. Orbetzova**

Sex-Differentiated Modulation of Metabolic Effects in Rats Fed Fructose-Enriched Diet Through Antioxidant Pretreatment ..... 35

**Calendar** ..... 43

**New Items** ..... 47

**Instructions to Authors** ..... 48

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145  
Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary  
<http://www.medicalnet-bg.org>

## Рецепторите, активирани от пероксизомни пролифератори (PPARs) – свързващо звено между липидния и въглехидратния метаболизъм, възпалението и оксидативния стрес

П. Андреева-Гатева

Централна клинична лаборатория и клинична липидология  
МБАЛ „Царица Йоанна“ – София

## Peroxisome Proliferator-activated Receptors (PPARs) - Cross-linking Site of Lipid and Carbohydrate Metabolism, Inflammation and Oxidative Stress

P. Andreeva-Gateva

Central Clinical Laboratory and Clinical Lipidology  
University Hospital „Tzaritza Joanna“ – Sofia

### Резюме

Рецепторите, активирани от пероксизомни пролифератори (PPARs), са три типа ядрено разположени рецептори, притежаващи значителна структурна хомоложност помежду си, но различаващи се по тъканното си разпределение. В последните няколко години се очерта тяхната плейотропна роля въз основа на широкото им разпространение в организма, а също и на базата на откритите многобройни гени, които се намират под техен генетичен контрол. Липидният и въглехидратният метаболизъм, възпалението, антиоксидантната защита, клетъчната диферен-

### Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are made up of 3 types of nuclear receptors, endowed with considerable homology between each other, but differing by tissue distribution. In the last few years, their pleiotropic role was clearly outlined against the background of their widespread in the organism, as well as on the basis of the numerous genes under genetic control discovered. Lipid and carbohydrate metabolism, inflammation, antioxidant defence, cell differentiation and proliferation, i.e. rather differing in essence processes in the organism may be success-

циация и пролиферация, т. е. твърде различни по своята същност процеси в организма, могат да бъдат повлиявани посредством този тип рецептори. Това насочи вниманието към възможностите за диетично и терапевтично повлияване на такива заболявания като затлъстяването, захарния диабет, атеросклерозата, а също и някои туморни заболявания. Установи се, че някои класове медикаменти – фибратите, тиазолидиндионите, някои нестероидни противовъзпалителни средства, упражняват действието си, свързвайки се с PPARs. Същевременно плейотропизмът на този тип рецептори подсказва многообразието от ефекти, което би следвало да се очаква при активирането им, което ги прави интересен и важен обект на изучаване.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** PPARs/структура, функция, активатори; метаболизъм, възпаление, антиоксиданти.

---

Многоклетъчните организми са развили комплексни хомеостатични механизми за възприемане и адаптиране спрямо различни ендогенни и екзогенни сигнали. Такъв механизъм представлява и т. нар. „пестелив“ генотип (thrifty genotype) (1), осигуряващ оцеляването на индивида при липса на храна благодарение на натрупване на запаси в периода на изобилие. Наскоро Auwerx (2) посочи централната роля на рецепторите, активирани от пероксизомни пролифератори (PPARs) като основни изпълнители на „пестеливия отговор“. Тези ядрено разположени рецептори са получили названието си поради способността им при активиране да отключват пролиферация на пероксизомите – клетъчни органели, в които се извършва бета-окислението на мастните киселини, което най-напред е било наблюдавано в черния дроб на гризачи (3).

PPARs представляват фамилия от три типа ядрени рецептори –  $\alpha$ ,  $\delta$  (наречени още  $\beta$ , FARR или NUC1) и  $\gamma$ . До неотдавна се считаше, че тяхната функция е ограничена само до някои тъкани (т. нар. orphan receptors), в които контролират липидния катаболизъм, пероксизомната пролиферация и адипогенезата. В последните

fully influenced through this particular type of receptors. This focused attention on the possibility to treat diseases, such as obesity, diabetes, atherosclerosis, as well as some cancer conditions, by diet or drugs. It has been demonstrated that certain medications – fibrates, thiazolidinones, non-steroidal antiinflammatory drugs exert their effect through binding PPARs. The pleiotropism of these receptors points to a variety of possible effects anticipated after their activation which renders them a topic of interest and clinical relevance.

---

**KEY WORDS:** peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) - structure, function, activators; metabolism, inflammation, antioxidants.

---

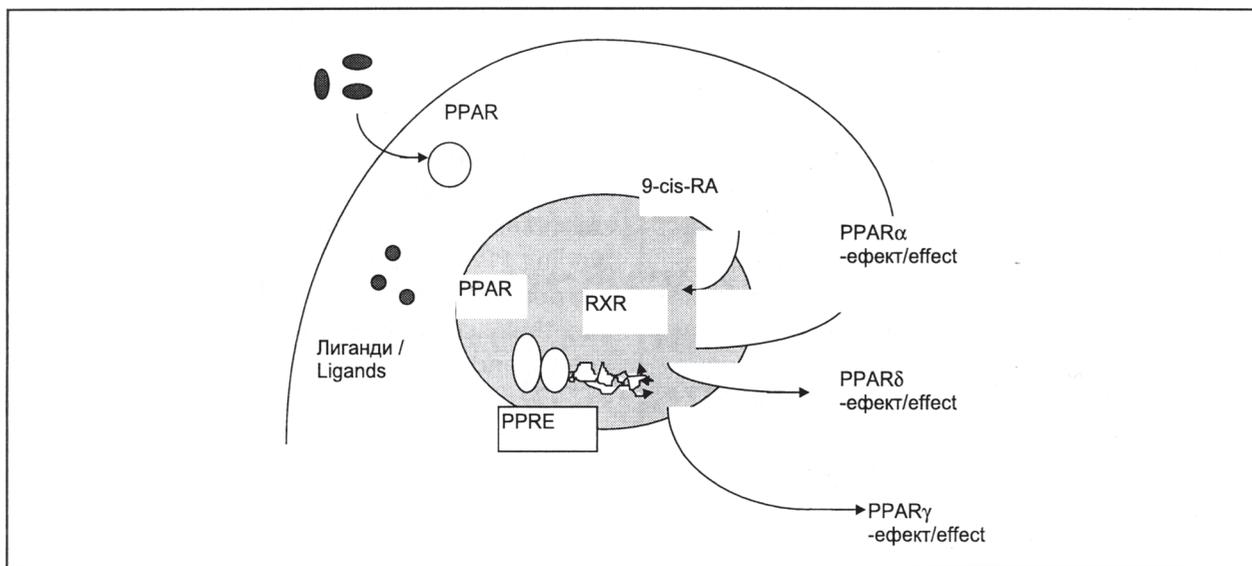
две-три години стана ясно, че различните PPARs се намират в много различни клетъчни типове, и се очерта тяхната плейотропна роля.

PPAR $\alpha$  са представени главно в черния дроб, сърцето, бъбреците, кафявата мастна тъкан и стомашната мукоза (4).

PPAR $\gamma$  се намират предимно в мастната тъкан, където играят роля в диференцирането на преадипоцитите в адипоцити, но също и в дебелото черво, слезката и сърцето (4).

PPAR $\beta$  са убиквитерно разпространени, но в най-голямо количество се намират в централната нервна система. Функцията им там все още е неизяснена (2).

В неактивно състояние PPARs образуват в цитозола на клетките комплекси с ко-репресорни протеини (фиг. 1). След активиране от лиганда те дисоциират от ко-репресора, свързват се с ко-активатор и се пренасят в ядрото. Там те действат под формата на хетеродимер с ретиноид-Х-ядрениите рецептори (RXR) и повлияват синтеза на таргетни гени. RXR съществуват под най-малко три изоформи –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , активират се от 9-cis-ретиноловата киселина и представляват общо свързващо звено с много други хормонал-



Фиг. 1. Механизъм на действие на PPARs – модифицирано по Bishop-Baily (4)  
 Fig. 1. Mechanism of action of PPARs – as modified by Bishop-Baily (4)

Таблица 1. Тъканна експресия на PPARs и RXRs – по Bishop-Baily (4)  
 Table 1. Tissue expression of PPARs and RXRs – by Bishop-Baily (4)

Тъкан/Tissue	Тъканна експресия/Tissue expression					
	PPAR $\alpha$	PPAR $\beta$	PPAR $\gamma$	RXR $\alpha$	RXR $\beta$	RXR $\gamma$
Сърце/Heart	+++	++	++	+	+++	+++
Черен дроб/Liver	+++	+	+	+++	+	+++
Бели дробове/Lungs	+	+++	+/-	++	+++	+/-
Слезка/Spleen	+	++	++	++	+++	-
Бъбреци/Kidneys	+++	+++	++	++	++	+
Мозък/Brain	-	+++	+	+/-	+++	++
Черва/Guts	+	++	++	+	+	-
Надбъбреци/Adrenal gland	++	++	++	+	+++	+
Скелетна мускулатура/Skeletal muscles	+++	++	++	++	+++	+++

ни ядрени рецептори – за тиреоидни хормони, за ретинолова киселина, за витамин D и др. (4).

Тъканното разпределение на различните типове рецептори е представено в таблица 1.

### ЕНДОГЕННИ И ФАРМАКОЛОГИЧНИ АКТИВАТОРИ ЗА PPARs

Като специфичен ендегенен лиганд за PPAR $\alpha$  най-напред е бил идентифициран левкотриен B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) (5). Първият идентифициран ендегенен лиганд за PPAR $\gamma$  е 15-дезоксид-12,14-

простагландин J<sub>2</sub> (6) и делта-12-простагландин J<sub>2</sub>. Наскоро Ma et al. (7) посочват способността на естрогените да стимулират синтеза на делта-12-простагландин J<sub>2</sub>, което насочва към евентуална съществуваща връзка между естрогените и PPAR-сигналния път. Установено е, че инсулинът и кортикостероидите, особено дехидроепиандростерон-сулфатът (DHEAS), също могат да действат посредством този тип рецептори (8, 9). Това подсказва наличие на циркаден ритъм и възможност за стрес-индукция, свързани с PPAR $\alpha$ .

Експресията на PPAR $\gamma$  се потиска от про-

дължително хипокалорийно хранене, TNF $\alpha$  и от H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10). Интересен е фактът, че при индивиди с нормално тегло PPAR $\gamma$ -експресията е преобладаваща в подкожната мастна тъкан, докато при затлъстели индивиди експресията е по-значима във висцералната мастна тъкан (11). Омега-3-полиненаситените мастни киселини – алфа-линоленова, ейкозапентаеноена, докохексаноена, също са способни да се свързват с PPAR $\gamma$ -рецепторите и да ги активират (2).

Сега се знае, че PPARs действат като липидни сензори (4) – основните им ендогенни лиганди са мастните киселини – докозахексаноена, линоленова киселина, ейкозаноиди (LTB<sub>4</sub>), простааноиди, компоненти на окислените LDL, производни на арахидоновата и на линоленовата киселина, продукти на 12/15-липооксигеназа, наситени мастни киселини и алкохоли, самите окислени LDL.

Наскоро Iwashima et al. (12) доказаха, че оксидативният стрес, съпровождащ формирането на продуктите на неензимно гликиране (advanced glycation end-products – AGEs), причинява индукция на PPAR $\gamma$  и фенотипни промени в клетъчни култури от мезангиалните клетки, което илюстрира връзката на този тип рецептори и с въглехидратния метаболизъм.

Действието на някои класове медикаменти също се упражнява посредством свързване с тези рецептори – антидиабетните препарати тиазолидиндиони (троглитазон, розиглитазон, циглитазон) и някои нестероидни противовъзпалителни средства (4). Сега се знае, че известната отдавна група на фибратите осъществява действието си, свързвайки се с PPAR $\alpha$  (13). Много вещества, създадени от човека, също са способни да ги активират – фталат, естерни пластификатори, пестициди, хербициди, органични разтворители и т. н. (3).

#### **PPARs КАТО ТРАНСКРИПЦИОННИ ФАКТОРИ, ТЯСНО СВЪРЗАНИ С ПРООКСИДАНТНА-АНТИОКСИ- ДАНТНАТА ХОМЕОСТАЗА В ОРГАНИЗМА**

Хетеродимерите PPAR/RXR се свързват с участъци от ДНК, наречени респонсивни елементи за PPARs – PPRE, чиято точна нуклеотидна последователност е установена от Ijpenberg et al. (14).

По-нататък се стимулира транскрипцията на белтъци, участващи в липидния и въглехидратния метаболизъм, антиоксидантната защита, възпалението, атерогенезата, туморогенезата, апоптозата и др.

На генно ниво PPARs антагонизират действието на транскрипционните фактори NF- $\kappa$ B и AP-1, чиято активност е зависима от редокс-състоянието в клетката (15, 16).

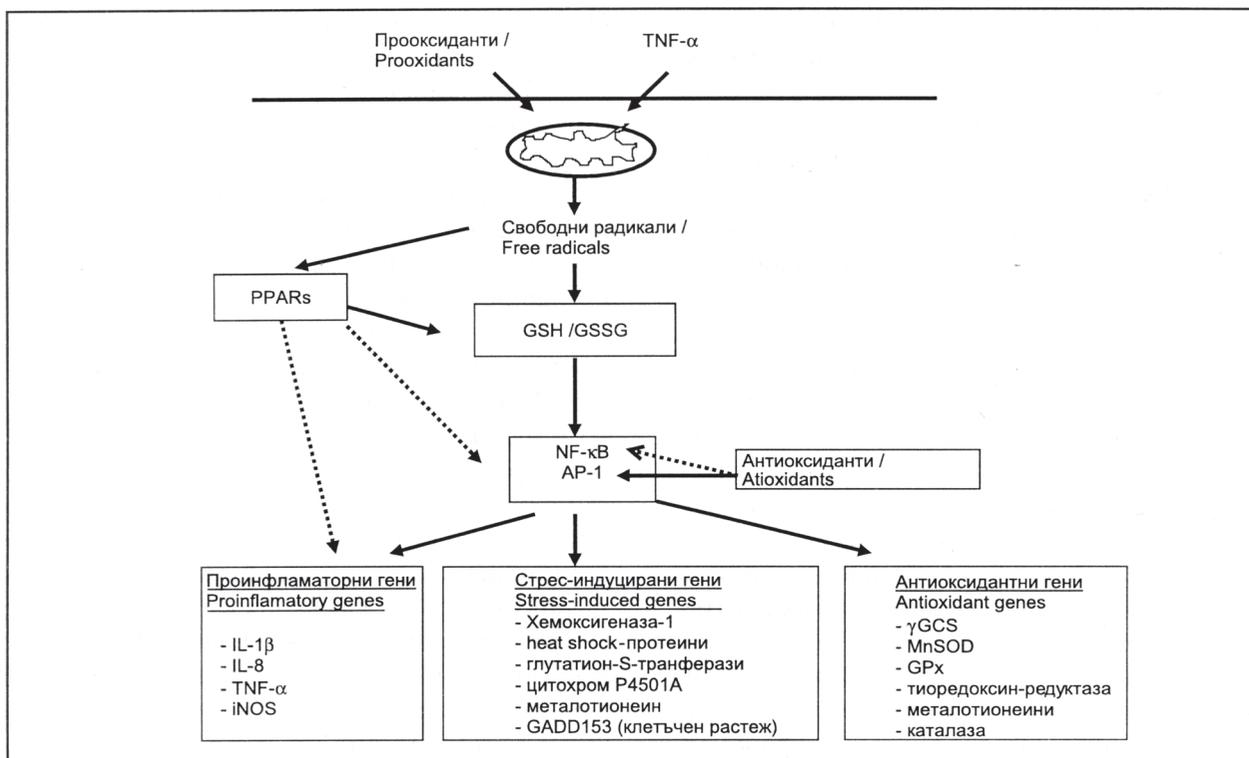
Ключовото място, където се осъществява редокс-хомеостазата в клетките, са митохондриите. В тях нормално се продуцират значителни количества свободни радикали, които се неутрализират от глутатион-зависимите пероксидази. Митохондриалният пул на глутатиона (GSH) играе ключова роля в поддържане на клетъчната антиоксидантна защита и следователно – на клетъчния интегритет и функция в състояние на оксидативен стрес. Той представлява 15–20% от тоталния клетъчен пул и се образува единствено в резултат от активен транспорт от цитозола, тъй като в митохондриите липсват ензими, които да го синтезират (17). За да се запази редокс-хомеостазата, окисленият глутатин (GSSG) активно се транспортира извън клетката или може да взаимодейства с клетъчните сулфхидрилни белтъци (17).

Промените в съотношението GSH/GSSG повлияват съответните богати на цистеин участъци, водещи до фосфорилиране на т. нар. стресови кинази (JNK, p38, PI-3K). Следва активиране на сфингомиелиназата и на церамидния сигнален път с активиране на транскрипционни фактори (NF- $\kappa$ B, AP-1) (15).

В нестимулирани клетки NF- $\kappa$ B се намира в цитоплазмата в неактивна форма, свързан с инхибиторен протеин (I $\kappa$ B), който пречи на NF- $\kappa$ B да навлезе в ядрото. След клетъчна стимулация I $\kappa$ B бързо се фосфорилира и по-нататък се разгражда. Освободеният NF- $\kappa$ B димер се транслоцира в ядрото и се свързва с  $\kappa$ B-елементи в промоторните участъци на таргетните гени (15).

Оксидативният стрес, включващ продукти от липидната пероксидация или изчерпване на редуцирания GSH в цитозола, може да причини бързо разграждане на инхибиторния комплекс I $\kappa$ B с последващо активиране на NF- $\kappa$ B (18). Механизмът на активиране на NF- $\kappa$ B най-вероятно е клетъчно специфичен.

NF- $\kappa$ B играе ключова роля в регулацията



**Фиг. 2.** Схематично представяне на връзката на PPARs с възпалението и прооксидантна-антиоксидантната хомеостаза. С пунктирна линия са представени инхибиращите ефекти, а с непрекъсната – активиращите.

**Fig. 2.** Schematic representation of PPARs correlation with inflammation and prooxidant-antioxidant homeostasis. The dotted line indicates inhibitory effects, and the continuous one – the activating ones.

на много гени, чиито продукти предават възпалителния отговор – iNOS (индуцируемата синтаза за азотен окис), проинфламаторни цитокини, IL-1, TNF-, IL-6, IL-8, E-селектин, VCAM-1, ICAM-1, GM-CSF (гранулоцитно-макрофагеален колоний-стимулиращ фактор) (19).

Значението на активирането на PPARs за регулирането на клетъчния редокс-статус, за потискане предаването на сигнали посредством NF-κB и за намаляване продукцията на проинфламаторните цитокини е обект на изучаване от Poynter и Daynes (20). Освен че директно потискат NF-κB, PPARs стимулират и продукцията на ендогенния инхибитор на този транскрипционен фактор – IκB (16). В резултат на това намалява клетъчната продукция на цитокини и ензими, която нормално се стимулира при активирането на NF-κB.

AP-1 (активиращ протеин-1) е съставен основно от Jun и Fos – генните продукти, които формират хомодимерни (Jun/Jun) или хетеродимерни (Jun/Fos) комплекси. Тази фамилия транс-

крипционни фактори се свързват със сегменти от ДНК, влизащи в състава на промоторни участъци на гени, участващи в клетъчната пролиферация и туморогенезата (15). Свързването на AP-1 с ДНК може да се улесни от тиоредоксина и от ядрения редокс-протеин Ref-1 и да се инхибира от GSSG в много клетъчни типове. Оксидативният стрес, причинен от H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ултравиолетовото облъчване, TNF-α, изчерпване на вътреклетъчния глутатион или повишаване съотношението на GSH/GSSG също улесняват свързването на AP-1 с ДНК.

Наскоро беше показано, че глутатион-S-трансферазата регулира активността на AP-1 (21). AP-1 се активира и от някои фенолни антиоксиданти. Следователно както прооксиданти, така и антиоксиданти могат да стимулират AP-1, но отговорът при това активиране може да бъде различен и клетъчно специфичен.

Способността на PPARs да инхибират AP-1 е открита сравнително наскоро от Delarive et al. (22).

## **ЗНАЧЕНИЕ НА PPARs ЗА ЛИПИДНАТА ОБМЯНА**

Активирането на PPAR $\gamma$  води до експресия на ензими и транспортни белтъци, участващи в генерирането и/или в транспорта на мастни киселини, т. е. на техните собствени лиганди или активатори – ацилКо-синтетаза, транспортен протеин за мастни киселини, мастнокиселинна транслоказа/CD36 – следователно PPAR $\gamma$  може да повлияе генерирането и/или вътреклетъчното поемане на своите собствени лиганди или активатори.

PPAR $\gamma$  има значение за липопротеиновия контрол и за екстрацелуларния липиден метаболизъм, особено за богатите на триглицериди липопротеини (13).

Активирането на PPAR $\alpha$  е свързано с активиране на бета-окислението на мастните киселини (активиране на ацетил-КоА-оксидазата, което води до натрупване на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Установено е, че този тип рецептори стимулира експресията на липопротеин-липазата, на аполипопротеин А-I и аполипопротеин А-II и потиска експресията на аполипопротеин С-III (3).

## **ЗНАЧЕНИЕ НА PPAR $\gamma$ ЗА АДИПОГЕНЕЗАТА**

PPAR $\gamma$  има ключово значение за адипогенезата и за модулиране програмата на клетъчната смърт (апоптозата) в адипоцитите (2). Тези процеси се задвижват с участието на митоген-активируемия протеинкиназен (MAPK) път в адипозната тъкан под влияние на инсулина и на другите растежни фактори. Активирането на PPAR $\gamma$  причинява апоптоза в мастните клетки, което успоредно със способността му да отключва де novo диференциацията на адипоцитите има за резултат ремоделиране на мастната тъкан. В този смисъл той се явява главен координатор на пестеливия отговор – thrifty response.

Известни са генетични вариации, свързани с: нисък индекс на телесната маса (BMI), по-добра инсулинова чувствителност, по-висок HDL-холестерол – Pro12A1a. Установена е връзката между BMI и Pro12A1a-субституция в PPAR $\gamma$ 2-екзон B (2).

Освен това PPAR $\gamma$  отключва и синтеза на цитокини: лептин (тъканен хормон, продуциран

от мастната тъкан, регулиращ телесно тегло и разход на енергия) и TNF- $\alpha$ . Известно е, че мастната тъкан е основният източник на TNF- $\alpha$  в организма (23).

## **ЗНАЧЕНИЕ НА PPAR $\gamma$ ЗА ГЛЮКОЗНАТА ХОМЕОСТАЗА**

Антидиабетните средства тиазолидиндиони са агонисти на PPAR $\gamma$  и оформят групата на т. нар. инсулинови сензитизатори. Те повишават инсулиновата чувствителност, което според Auwerx (2) се дължи на индиректно действие, опосредствано от лептина и от тумор-некротизиращия фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а също и поради т. нар. феномен на „откраждане“ на мастните киселини (ускорен клирънс в мастната тъкан).

В началото на тази година е открит нов хормон, продуциран от мастната тъкан, наречен резистин (24). Предполага се, че този хормон е продукт на ген, контролиран от PPAR $\gamma$ , и повишената му активност при затлъстяване представлява дълго търсеното свързващо звено между затлъстяването и диабет тип 2. Последните проучвания на Way et al. (25) показват, че експресията на резистин в мастната тъкан е силно потисната при затлъстяване и се стимулира от агонисти за PPAR $\gamma$ -рецепторите, което подсказва, че антидиабетното действие на PPAR $\gamma$ -агонисти не зависи от намаляването на експресията на резистина.

На пръв поглед изглежда нелогично, че вещества, способни да стимулират адипоцитната диференциация, могат да се използват като антидиабетни средства, имайки предвид, че затлъстяването – крайният резултат от повишената адипогенеза, се съпровожда с инсулинова резистентност. Но инсулиновата чувствителност според Auwerx (2) се благоприятства от натрупването на енергийни резерви в адипоцита. Наскоро е съобщено, че mRNA, кодираща глюкозния транспортер GLUT-4, може да бъде индуцирана от PPAR $\gamma$  и на с-Cb1-свързан протеин (CAP) (2). CAP се експресира само в клетките, които са метаболично чувствителни към инсулин, и участва в инсулин-стимулираното фосфорилиране на тирозина от с-Cb. На настоящия етап обаче все още малко се знае за PPAR $\gamma$ -регулацията на гените, директно въввлечени в регулиране на глюкозната хомеостаза.

Наскоро Sartippour и Renier (26) доказаха, че глюкозата е важен регулатор за PPAR $\alpha$  и PPAR $\beta$  в макрофагите, стимулирайки експресията на липопротеин-липазния ген. Проучванията на тези автори подсказват, че дисрегулацията в PPARs при заболявания, свързани с повишена гликемия, например при диабет тип 2, може да допринесе за ускоряване на атеросклерозата, като нарушава липидния метаболизъм в клетъчната стена и причинява възпалителен отговор.

Pan et al. (27) установяват, че PPAR $\alpha$  потискат транскрипцията на L-пируваткиназен ген в черния дроб.

### **ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЕФЕКТИ НА PPAR $\gamma$**

Противовъзпалителната функция се свързва с антагонистичното действие на PPAR $\gamma$  по отношение на проинфламаторния TNF- $\alpha$ , а също и с инхибиране продукцията на TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NO-синтаза, желатиназа B и scavenger рецептор A (28). Някои нестероидни противовъзпалителни средства (индометацин) директно активират PPAR $\gamma$  (29). Известно е, че сигнални молекули – производни на мастните киселини, са ключови компоненти в няколко системи и участват като втори посредник (second messenger) в контрола на възпалението (30). Auwerx (2) посочва, че PPAR $\gamma$  биха могли да служат като трети посредник, медирайки някои от техните транскрипционни ефекти.

### **ЗНАЧЕНИЕ НА PPAR $\gamma$ ЗА АТЕРОГЕНЕЗАТА**

В последно време все повече се подчертава значението на възпалителните процеси в патогенезата на атеросклерозата. Установените противовъзпалителни функции навеждат на мисълта за евентуални антиатеросклеротични ефекти при активиране на PPAR $\gamma$ .

Установените общи противовъзпалителни ефекти на PPAR $\gamma$  са в противоречие с доказаната им роля за формирането на пенести клетки. Tontonoz et al. (31) установяват, че PPAR $\gamma$  се стимулират в активираните макрофаги от два ейкозаноида, присъстващи в окислените нископлътности липопротеини (ox-LDL) – 9-хидроксиоктадеcanoена киселина (9-HODE) и 13-хидрокси-

октадеcanoена киселина (13-HODE). Това води до повишена транскрипция на ox-LDL-рецептора CD36/мастнокиселинна транслоказа, което улеснява формирането на пенести клетки. В подкрепа на тази теория са и установените високи концентрации на PPAR $\gamma$  в атеросклеротичните лезии, локализирани с ox-LDL. Активирането на хетеродимера PPAR $\gamma$ /RXR под действието на GM-CSF, M-CSF, 1,25-дихидрокси витамин D3 или форболови естери усилва макрофагеалната диференциация (31).

Очевидна е сложната роля на PPAR $\gamma$  за макрофагите и формирането на пенести клетки, като проатерогенните ефекти преобладават. Те вероятно се балансират или неутрализират от ефектите на PPAR $\gamma$  върху съдовите миоцити, където осъществяват инхибиране експресията на матриксната metalloпротеаза 9 и намаляват клетъчната миграция, индуцирана от тромбоцитния растежен фактор (32).

Експресията на PPAR $\gamma$  в съдовите миоцити се усилва под действието на различни растежни фактори (инсулин, ангиотензин II, фибробластен растежен фактор, тромбоцитен растежен фактор), упражняващи действието си чрез MAPK-път. Hsueh и Law (33) посочват, че ако тези лиганди се активират рано, ефектите на MAPK-път се потискат – не непременно чрез потискане на самата MAPK-активност, а вероятно чрез инхибиране на различни посттранскрипционни фактори, водещи до усилване на атеросклеротичните процеси или най-малкото участващи в рестенозата.

### **ЗНАЧЕНИЕ НА PPARs ЗА ТУМОРОГЕНЕЗАТА**

Активирането на PPAR $\gamma$  причинява апоптоза в някои туморни клетки (рак на гърдата, на простатата), но може да улесни развитието на рак на дебелото черво (2).

### **ЧЕРНОДРОБНИ ЕФЕКТИ НА PPARs**

TNF- $\alpha$  сенсibiliзира хепатоцитите по отношение на пролиферативните ефекти на растежните фактори. PPAR $\alpha$  могат да усилят промиотичната активност на TNF- $\alpha$  (взаимно потенциращ ефект между TNF- $\alpha$ , PPAR $\alpha$  и растежните фактори: епидермален растежен фактор (EGF),

трансформиращ растежен фактор- $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) и хепатоцитен растежен фактор (HGF) (3).

PPAR $\alpha$  са свързани и с потискане на апоптотичната смърт на хепатоцитите. Пероксидомните пролифератори са негеноотоксични карциногени (не причиняват промени в ДНК) (3).

Активирането на PPAR $\alpha$  усилва експресията на цитохром P450-4A1 (3).

### **ЗНАЧЕНИЕ НА PPARs ЗА АНТИОКСИДАНТНАТА ЗАЩИТА**

Сега се знае, че PPARs могат да контролират експресията на антиоксидантните ензими. Под техен контрол се намират гените за:  $\gamma$ -глутамил-цистеин-синтетаза, супероксид-дисмутаза, каталаза, глутатион-пероксидази, тиоредоксин-редуктази, глутатион-трансферази, хемоксигеназа-1, металотионеини (15). Roynter и Daynes (20) доказват значението на PPAR $\alpha$  за контрола на редокс-статуса в клетките.

Проучванията на Inoue et al. (34) показват, че установените антиоксидантни свойства на фибратите отчасти могат да се обяснят с активиране гена за Cu,Zn-супероксид-дисмутаза в черния дроб, осъществявано от PPAR $\alpha$ .

Meihas et al. (35) доказват индукцията на каталаза в клетъчни структури от съдови клетки под въздействието на липидни пероксиди, най-вероятно опосредствано от PPARs.

Връзката между PPARs и хемоксигеназа-1 – индуцибилната форма на ензима, играеща важна роля в клетъчната защита при оксидативно увреждане, е обект на проучвания от страна на Colville-Nash et al. (36).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Рецепторите, активируеми от пероксидомни пролифератори, представляват основно свързващо звено между липидния и въглехидратния метаболизъм, възпалението и антиоксидантната защита. Липидите и въглехидратите са основна съставка на диетата. Самите те или техните оксидативни производни могат да активират PPARs и да доведат до индукция на ензими, участващи в собственото им разграждане. Освен това гените на антиоксидантните ензими и на цитокините също се активират от PPARs. Очевидно става дума за единен регулаторен механизъм, при който повишеното количество лиганди (окислени липидни производни, оксидативни странични продукти при метаболизирането на глюкозата) причиняват контрарегулаторно повишаване на антиоксидантната защита и намаляват синтеза на проинфламаторни гени.

Много заболявания се оказват по един или друг начин свързани с активирането на тези рецептори – затлъстяване, диабет тип 2, атеросклероза, туморогенеза и т. н. Това обяснява непрекъснатия интерес към изучаването на PPARs.

Плейотропната роля на тези рецептори, както и широкото им разпространение в организма, подсказва, че прилагайки различни диетични или терапевтични начини за въздействие, може да се очаква един много по-комплексен отговор.

Няколко различни класа медикаменти упражняват действието си посредством PPARs – фибрати, тиазолидиндионовите антидиабетни средства, нестероидни противовъзпалителни средства. Многообразието от ефектите им, осъществявано на генетично ниво, обуславя необходимостта от тяхното все по-интензивно изучаване.

## КНИГОПИС/ REFERENCES

1. Neel, V. Diabetes mellitus: a „thrifty“ genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Gen*, 1962, 14, 352-362
2. Auwerx, J. PPAR-g, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia*, 1999, 42, 1033-1049.
3. Chevalier, S., N. Macdonald, N. Chevalier, R. Roberts. Stimulation de la croissance hepatocitaire par les proliferaters de peroxisomes. *Med Sci*, 1999, 15 (12), 1388-1394.
4. Bishop-Bailey, D. Peroxisome proliferator activated receptors in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2000, 129, 823-834.
5. Devchand, P. R., H. Keller, J. M. Peters, M. Vazquez, E. J. Gonsales, W. Wahli. The PPAR $\alpha$ -leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 1996, 384, 39-43.
6. Forman, B. M., P. Tontonoz, J. Chen, R. P. Brun, B. M. Spiegelman, R. M. Evans. 15-Deoxy-D-12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR $\gamma$ . *Cell*, 1995, 83, 803-812.
7. Ma, H., H. W. Sprecher, P. E. Kollatukudy. Estrogen-induced production of a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand in PPAR $\gamma$ -expressing tissue. *J Biol Chem*, 1998, 273, 30131-30138.
8. Vidal-Puig, A. J., R. V. Considine, M. Jimenez-Linan, A. Werman, W. J. Pories, J. F. Caro, J. S. Flier. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues: effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest*, 1997, 99 (10), 2416-2422.
9. Peters, J. M., Y.-C. Zhou, P. A. Ram, S. S. T. Lee, F. J. Gonzales, D. J. Waxman. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha required for gene induction by dehydroepiandrosterone-3 beta-sulfate. *Mol Pharmacol*, 1996, 50 (1), 67-74.
10. Xing, H., J. P. Northrop, J. R. Grove, K. E. Kilpatrick, J. L. Su, G. M. Ringold. TNF $\alpha$ -mediated inhibition and reversal of adipocyte differentiation is accompanied by suppressed expression of PPAR- $\gamma$  without effects on Pref-1 expression. *Endocrinology*, 1997, 138, 2776-2783.
11. Lefebvre, A. M., M. Laville, N. Vega et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes*, 1998, 47, 98-103.
12. Iwashima, Y., M. Eto, S. Horiuchi, H. Sano. Advanced glycation end product-induced peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene expression in the cultured mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 204 (2), 441-448.
13. Schoonjans, K., B. Staels, J. Auwerx. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res*, 1996, 37, 907-925..
14. Ijpenberg, A., E. Jeannis, W. Wahli, B. Desvergne. Polarity and specific sequence requirements of PPAR:RXR heterodimer binding to DNA. *J Biol Chem*, 1997, 272, 20108-20117
15. Rahman, I., W. MacNee. Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: Therapeutic approaches. *Free Rad Biol Med*, 2000, 28 (9), 1405-1420.
16. Delerive, P., J.-C. Fruchart, B. Staels. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol*, 2001, 169, 453-459.
17. Wang, W., N. Ballatori. Endogenous Glutathione Conjugate: occurrence and Biological Function. *Pharm Rev*, 1998, 50 (3), 335-355.
18. Jansson-Houninger, Y. M. W., I. Macara, B. T. Mossman. Co-operativity between oxydants and tumor necrosis factor in the activation of nuclear factor kB. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 20, 942-952.
19. Chen, F., V. Castranova, X. Shi, L. M. Damers. New insights into the role of nuclear factor-kB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of the diseases. *Clin Chem*, 1999, 45, 7-17.
20. Poynter, M. E., R. A. Daynes. Peroxisome proliferator-activated receptor activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor-kB signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem*, 1998, 273 (49), 32833-32841.
21. Adlor, V., Z. Yin, S. Y. Fuchs, M. Bonoxra, L. Rosario, K. D. Tew, M. R. Pincus, M. Sardana, C. J. Henderson, C. R. Wolf, R. J. Davis, Z. Ronai. Regulation of JNK signaling by GSTp. *EMBO J*, 1999, 18, 1321-1334.
22. Delerive, P., K. de Bosscher, S. Besnard, W. Vanden Berghe, J. M. Peters, F. J. Gonzalez, J. C. Fruchart, A. Tedgui, G. Haegeman, B. Staels. PPAR $\alpha$  negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1. *J Biol Chem*, 1999, 274, 32048-32054
23. Hotamisligil, G. S. The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*, 1999, 245 (6), 621-625.
24. Steppan, C. M., S. T. Bailey, S. Bhat, E. J. Brown, R. R. Banerjee, C. M. Wright, H. R. Pa, R. S. Ahima, M. A. Lazar. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409 (6818), 292-293.
25. Way, J. M., C. Z. Gorgun, Q. Tong, K. T. Uysal, K. K. Brown, W. W. Harrington, W. R. Jr. Oliver, T. M. Willson, S. A. Kliewer, G. S. Hotamisligil. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by PPAR{gamma} agonists. *J Biol Chem*, 2001, May 23 [pub ahead of print].
26. Sartippour, M. R., G. Renier. Differential regulation of macrophage peroxisome proliferator-activated receptor expression by glucose. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (1), 104.
27. Pan, D. A., M. K. Mater, A. P. Thelen, J. M. Peters, F. J. Gonsales, D. B. Jump. Evidence against the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) as the mediator for polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic L-pyruvate kinase gene transcription. *J Lip Res*, 2000, 41, 742-751.
28. Jiang, C., A. T. Ting, B. Seed. PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, 391, 82-86.
29. Lehmann, J. M., J. M. Lenhard, B. B. Oliver, G. M. Ringold, S. A. Kliewer. Peroxisome proliferator activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*, 1997, 272, 3406-3610.

30. Serhan, C. N., J. Z. Haeggstrom, C. C. Leslie. Lipid mediator networks in cell signaling: update and impact of cytokines. *FASEB J*, 1996, 10, 1147-1158.

31. Tontonoz, P., L. Nagy, J. G. A. Alvarez, V. A. Thomazy, R. M. Evans. PPAR- $\gamma$  promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998, 93, 241-252.

32. Loscalzo, J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol*, 1992, 70 (suppl): 18B-22B.

33. Hsueh, W. A., R. E. Law. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol*, 1999, 84, 21J-24J.

34. Inoue, I., S. Noji, T. Awata, K. Takahashi, T. Nakajima, M. Sonoda, T. Komoda, S. Katayama. Bezafibrate has an antioxidant effect: peroxisome proliferator-activated receptor alpha is associated with Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> + -superoxide dismutase in the liver. *Life Sci*, 1998, 63 (2), 135-144.

35. Meilhac, O., M. Zhou, N. Santanam, S. Parthasarathy. Lipid peroxides induce expression of catalase in cultured vascular cells. *J Lipid Res*, 2000, 41 (8), 1205-1213.

36. Colville-Nash, P. R., S. S. Qureshi, D. Willis, D. A. Willoughby. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by peroxisome proliferator-activated receptor agonists: correlation with induction of heme oxygenase 1. *J. Immunol*, 1998; 161(2): 978-84.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Павлина Андреева-Гатева  
Централна клинична лаборатория  
и клинична липидология  
МБАЛ "Царица Йоанна"  
София, ул. "Бяло море" 8  
E-mail: nikolina.sun.medun.acad.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

P. Andreeva-Gateva  
Central Clinical Laboratory  
and Clinical Lipidology  
University Hospital „Tzaritza Joanna“  
e-mail: nicolina@sun.medun.acad.bg

## Ендокринни и метаболитни механизми, участващи във формирането и поддържането на „женския басейн“

Ив. Топузов

Катедра „Кинезитерапия“

Югозападен университет – Благоевград

## Endocrine and Metabolite Mechanisms Involved in the Formation and Maintenance of the „Women’s Pool“

I. Topouзов

Department of Kinesitherapy

South-Western University – Blagoevgrad

### Резюме

Статията обобщава данните относно най-важните ендокринни и метаболитни механизми, които са включени във формирането и поддържането на женския басейн. Функционалното предназначение на бялата мастна тъкан е преди всичко да складира и да мобилизира енергийни запаси. Метаболизмът ѝ е различен в различните области на тялото – т. е. има регионални различия на липолитичните процеси. Например тлъстините в женския басейн се мобилизират трудно, което се дължи на увеличените  $\alpha$ -2-адренергични рецептори, чиято активност зависи от естрогените и другите хормони и ензими. Липолизата в адипоцитите може да бъде предизвикана

### Abstract

This is a summed up report on data concerning the most important endocrine and metabolic mechanisms involved in forming and maintaining the women’s pool. The fat cell, or functional entity of white adipose tissue, is mainly designed for energy storage and mobilization. Adipose tissue metabolism varies from one to another body region and therefore lipolytic processes are characterized by regional differences. For instance, the women’s pool fat does not lend itself readily to mobilization owing to the increased alpha-2-adrenergic receptor activity which depends on estrogen and other hormones and enzymes. Lipolysis in adipocytes may be induced through beta-adrener-

чрез стимулация за  $\beta$ -адренорецепторите. Физиологичното влияние на  $\alpha$ -2- и  $\beta$ -3-рецепторите зависи от пола и анатомичното положение на мастните депа. Съществуват различия и в повлияването и регулирането от страна на хормоните. Увеличаването на адипоцитите при напълняване, както и физиологичната задръжка на течности по време на месечния цикъл, могат да станат причина за развитието на локална хипоксия в тези зони. Това на свой ред е свързано с включването на порочни кръгове, които съдействат за образуването и поддържането на женския басейн. В този контекст е разгледана ролята и на кожата с хормоните, регулиращи метаболизма, които тя и прилежащата ѝ хиподерма произвеждат и трансформират.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** женски басейн, адаптация, затлъстяване, целулит, метаболизъм.

---

„Женският басейн“ включва ханша, бедрата и корема при жените. Натрупването на тлъстини в тези зони е свързано с участието на редица механизми. На първо място от значение са анатомичните, хистологичните и физиологичните особености на тази част от тялото. На второ място са ендокринните и метаболитните механизми, създаващи възможност потенциалните хистологични и физиологични дадености да се превърнат в реално складиране тлъстини. На трето място са новосъздаващите се взаимовръзки между тези процеси, водещи до трайни изменения в метаболизма на тъканите в тези зони.

#### **АНАТОМИЧНИ, ХИСТОЛОГИЧНИ И ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА ГЛУТЕОФЕМОРАЛНАТА ОБЛАСТ ПРИ ЖЕНИТЕ**

Типичната женска закръгленост е резултат на по-широкия и по-заоблен костен таз. Съществени особености на женския костен таз, придаващи му по-кръгловата форма в сравнение с мъжкия, са: напречните диаметри са по-големи

от предно-задните; крилата на хълбочната кост са полегнали встрани и разстоянието между тях е по-голямо; кръстцовата кост е по-широка, а тазовият вход има напречно овална форма; съединяващите се долни клонове на срамните кости образуват ъгъл около  $90-100^\circ$  (при мъжа –  $60-70^\circ$ ); кухината на таза има цилиндрична форма и т. н.

The increase in adipocytes during gaining weight, and the physiological retention of liquids during the monthly cycle may give rise to local hypoxia development in these particular zones. This in turn is associated with the triggering of vicious circles, contributing to the formation and maintenance of the „women’s pool“. In this context skin and hypoderm are interpreted as regulators of metabolism, since they transform various hormones, and may also inactivate potentially noxious substances of exo- and endogenous origin.

---

**KEY WORDS:** women’s pool, adaptation, obesity, cellulites, metabolism.

---

от предно-задните; крилата на хълбочната кост са полегнали встрани и разстоянието между тях е по-голямо; кръстцовата кост е по-широка, а тазовият вход има напречно овална форма; съединяващите се долни клонове на срамните кости образуват ъгъл около  $90-100^\circ$  (при мъжа –  $60-70^\circ$ ); кухината на таза има цилиндрична форма и т. н.

Сред хистологичните и физиологичните особености на женския организъм, предразполагащи към складиране на по-големи мастни депа в областта на женския басейн, по-важни са следните: мастната тъкан при жените заема по-голям дял от общата телесна маса –  $17-27\%$  (при мъжете –  $14-23\%$ ); мастните делчета в тези зони са по-големи и по-вертикално разположени; тук се разполагат адипоцити с различно съотношение и разпределение на  $\beta$ - и  $\alpha$ -2-адренергичните рецептори, което предполага облекчена липогенеза и затруднена липолиза; през време на месечния цикъл, обусловено от естрогените и прогестерона, в тези зони на тялото става физиологично обусловена задръжка на течности (19, 22, 23, 33).

## **ЕНДОКРИННИ И МЕТАБОЛИТНИ МЕХАНИЗМИ, ВОДЕЩИ ДО УВЕЛИЧАВАНЕ РАЗМЕРИТЕ НА ЖЕНСКИЯ БАСЕЙН**

### **Процеси, предизвикани от физиологична и циркулаторна локална хипоксия**

Задържащите се течности по време на месечния цикъл при момичетата са в състояние да повишат вътретъканното налягане в хиподермалните структури в тези зони. Повишеното налягане притиска механично разположените в периферията тънкостенни кръвоносни и лимфни съдчета и води до лек едем и умерена физиологична хипоксия (2, 14). Самото състояние е физиологично, защото е обусловено от физиологична причина – овулаторния цикъл, който се повтаря многократно през всяка календарна година. През време на месечното кръвотечение обикновено настъпва облекчаване на хиподермата от тези застойни течности, но освобождаването невинаги е пълно. Задържаните течности може да се увеличават бавно и постепенно при всеки следващ цикъл. Така налягането в хиподермалните структури се повишава прогресивно, а с него и затрудненията в оптичането на периферията. Процесът е прогресивен и води до локална хипоксия в хиподермата.

Следователно с настъпването на пубертета в хиподермата се появява в наличност фактор (локална хипоксия), който внася смущения. Към него започват приспособителни процеси – започва адаптация на хиподермата към локалната хипоксия (2).

Снижаващата се от хипоксията активност на оксигеназите води до недостатъчно ефективно окисляване на метаболитните продукти от обмяната на веществата. Те се образуват над нормите, а не могат да се изнасят и изхвърлят ефикасно навън поради лошото оптичане на периферията. Със своята характерна мрежовидна структура и наличие на потенциално свободни пространства хиподермата задържа и складира тези отпадни продукти като в депо. Натрупващите се тук хемопротеиди, белтъчни ензими, съдържащи  $Fe^{2+}$ , порфирины и др. стимулират окислителното модифициране на липопротеините с ниска плътност и ги превръщат в окс.ЛНП (2).

Последните се окисляват в кръвта и образуват липопрекиси и водороден прекис. В окс.ЛНП се натрупват хидропрекиси на ненаситените мастни киселини, продукти на прекисното окисление на липидите и липофусцинови продукти. Някои от гореспоменатите отпадни продукти с белтъчен произход имат способността да стимулират фибробластите, което води до разрастването на съединителна тъкан (фибробластна пролиферация) (20). Новообразуваната съединителна тъкан отнема допълнителни пространства от и без това претоварената с вода и метаболити хиподермална мрежа.

Снижената активност на оксигеназите, в т. ч. GPX, GR и др. ензими, намалява активността на метаболитните процеси с оглед икономия на енергия и кислород. Забавените обменни процеси и понижената от това телесна температура на засегнатите участъци от тялото (студени бедра) означават редуциран локален енергоразход и намалено използване на триглицеридите от мастните депа като енергиен източник. Това се засилва и от хистологичните особености в глутеофеморалната област при жените – малка плътност на отговорните за липолизата  $\beta$ -адренергични рецептори. При наличната хипоксия последните са подложени на десенситизация, която е толкова по-голяма, колкото хипоксията е по-тежка (20, 26, 28). Ето защо в тази органична фаза от развитието на гиноидния тип затлъстяване нискоенергийният хранителен режим и увеличената двигателна активност дават много слаби резултати (5, 6, 10, 14, 15, 19).

### **Ендокринни механизми, включващи се през пубертета**

Много преди откриването на лептина R. Frish (1974, 1980) установи значението на мастната тъкан за появата на менархе при момичетата – заговори се за критична телесна маса (16, 17).

Сега се знае, че при достигане на критичното мастно депо в организма на момичето (при телесна маса около 47 kg и мастна маса около 18%) адипоцитите вече синтезират достатъчни количества от хормона лептин. Последният е необходимият сигнал за мозъка (хипоталамуса), за да произведе той първите количества гонадо-освобождаващ хормон (ГОХ). ГОХ стимулира предния дял на хипофизата да отдели гонадотропни-

те хормони: фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) и лутеинизиращ хормон (ЛХ). Клетките на тека интерна в яйчниците имат много рецептори за ЛХ. Тук ЛХ увеличава цАМФ и засилва превръщането на холестерола в андростендион. Ензимът ароматаза катализира превръщането на андростендиона в естрон и превръщането на тестостерона в 17-бета-естриол (18). Гранулозните клетки в яйчниците имат рецептори за ФСХ. Последният увеличава цАМФ, който повишава активността на ароматазата и така усилва секрецията на естрадиол в тях. Гранулозните клетки имат рецептори и за ЛХ, така че той също стимулира образуването на естрадиол.

Серумната концентрация на лептин корелира позитивно с естрадиола и прогестерона (11). Естрадиолът и останалите естрогенни хормони (естрон и естриол) включат менструалния цикъл с появата на първата менструация, като същевременно увеличават плътността на  $\alpha$ -2-рецепторите в адипоцитите в посочените зони. Това е предпоставка за увеличена липогенеза и локално натрупване на тлъстини в областта на женския басейн при момичетата, което може да опосредства и начална целулитогенеза в областта на ханша и бедрата (3, 18).

#### **Гинуидно затлъстяване и целулит – порочни кръгове**

Установено е, че у предразположените към целулит девойки и жени ароматазата е с повишена активност – това означава повече естрогени, повече  $\alpha$ -2-рецептори и облекчена липогенеза (18). Оттук следва, че при излишък от енергия изобилните  $\alpha$ -2-рецептори я улавят и складира в тези адипоцити във вид на триглицериди. Адипоцитите разрастват, а с тях и мастните делчета, като притискат разположените между тях капилярни и лимфни съдчета. Нарушеното оросяване води до локална хипоксия, а нарушеното отичане – до застои на течности (едем) и смутена обмяна. Застойните течности и отпадни продукти допълнително увеличават налягането в хиподермалната мрежа – едематозен целулит. Така първичното регионално натрупване на мазнини води до вторичен целулит – в началото само оточен, а впоследствие и фибриносклеротичен. Целулитът на свой ред смущава процесите на липолиза и довежда до увеличаване на адипоцитите и локално натрупване на триглицериди – затлъстяване. Това е първият порочен кръг: „ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ–ЦЕЛУЛИТ–ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ“.

Увеличаващата се хипоксия на засегнатите тъкани довежда до генериране на изобилие от свободни радикали, които сами могат да включат порочния кръг на целулитогенезата: пероксидация на полиненаситените мастни киселини – нарушаване пропускливостта на клетъчните мембрани и структурни елементи – нахлуване на Са-йони в клетките – активиране на фосфоинозитид-специфичната фосфолипаза-С – стимулация на фосфоинозитидите и активиране на протеинкиназата. Последницата е десенситизация на  $\beta$ -рецепторите, смутена липолиза, натрупване на триглицериди в адипоцитите и вторично метаболитно постцелулитно затлъстяване. Това е вторият порочен кръг: „ЦЕЛУЛИТ–ЛОКАЛНО ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ–ЦЕЛУЛИТ“ (3).

Все още не е напълно ясна ролята на цитокина TNF $\alpha$ , чиято генна експресия е в мастната тъкан. Той участва в регулацията на синтезата и секрецията на лептина и повлиява мастния метаболизъм. При затлъстяване са намерени повишени нива в мастната тъкан. TNF $\alpha$  индуцира апоптоза, което опосредства целулитогенезата (14, 24, 25).

Все още не е напълно ясна ролята на цитокина TNF $\alpha$ , чиято генна експресия е в мастната тъкан. Той участва в регулацията на синтезата и секрецията на лептина и повлиява мастния метаболизъм. При затлъстяване са намерени повишени нива в мастната тъкан. TNF $\alpha$  индуцира апоптоза, което опосредства целулитогенезата (14, 24, 25).

#### **МЕХАНИЗМИ, ВОДЕЩИ ДО СТАБИЛИЗИРАНЕ НА НАСТЪПИЛИТЕ ПРОМЕНИ В ОБЛАСТТА НА ЖЕНСКИЯ БАСЕЙН**

##### **Значение на рецепторите за процесите на липогенеза и липолиза**

Мастните клетки, включени в състава на бялата мастна тъкан, имат редица функции, сред които най-важната е да складира енергийни запаси (23). Механизмите, водещи до концентриране на липиди и тяхната мобилизация и усвояване, са зависими от автономната нервна система и сигналите на клетките към нея. Ефектите на катехоламините (КА) – адреналин и норадреналин, върху клетъчните функции включват поне пет различни субтипа адренергични рецептори – три  $\beta$ -, един  $\alpha$ - и един  $\alpha$ -1-адренорецептор. Установено беше, че  $\beta$ -рецепторите в бялата мастна тъкан се различават от отдавна известните ни  $\beta$ -рецептори в сърцето и белите дробове. Сега е

установено, че има три субтипа  $\beta$ -адренергични рецептори –  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 и  $\beta$ -3, като и трите се свързват с адреналина и норадреналина в Gs-стимулация - GTP-свързващ протеин, който стимулира аденилциклазата. Засега е известно, че от петте различни субтипа адренорецептори поне четирите ( $\beta$ -1,  $\beta$ -2,  $\beta$ -3 и  $\alpha$ -2) контролират липолизата чрез катехоламините. Афинитетът на  $\beta$ -3-рецепторите към КА е по-малък, отколкото на класическите  $\beta$ -1- и  $\beta$ -2-рецептори. Обратното,  $\alpha$ -2-рецепторите имат висок афинитет към физиологичните амини в адипоцитите, като ги инхибират. Ако ги подредим по афинитета им към КА, рецепторите се нареждат така:  $\alpha$ -2 >  $\beta$ -1 >  $\beta$ -2 >  $\beta$ -3 (31). Следователно,  $\beta$ -3-рецепторите са с най-нисък афинитет и за тяхното активиране се изискват най-големи нива на КА (23). Или при ежедневни леки стресови ситуации, когато нивата на КА са сравнително ниски, ще се активират предимно  $\alpha$ -2-адренорецепторите, а  $\beta$ -3 няма да се повлияят съществено, защото те не са така чувствителни на КА. В ежедневието функционират активно предимно  $\alpha$ -2-рецепторите, опосредстващи липогенезата в организма. И поради особеното разпределение на адренорецепторите в подкожната мастна тъкан това са предимно зоните около женския басейн. Същата закономерност важи и за апетита и хранителния прием. Стимулирането на  $\alpha$ -2-рецепторите увеличава хранителния прием, което означава, че в ежедневието, тъй като  $\alpha$ -2-рецепторите имат превес, те ще поддържат един добър апетит. А добрият апетит в условията на облекчена липогенеза е в пряка връзка с формирането, стабилизирането и поддържането на мастните депа в областта на женския басейн.

#### **Кожата и нейната роля в процесите на липолиза и липогенеза**

Голямо значение в регулацията на тези процеси има кожата с нейното влияние върху ендокринната и метаболитната хомеостаза на организма. Кожата заедно с хиподермата произвеждат почти всички човешки хормони и имат рецептори за продуциращите се инкрети в останалите части на тялото. Тя е източник на катехоламини (КА) – допамин, норадреналин и адреналин (26, 27, 28, 29). Сред произвежданите от кожата хормони от особено значение за разпре-

делението на мазнините по тялото са половите хормони. Тук става трансформирането на дехидроепиандростерона (DHEA) и неговия сулфат (DHEA-S) в активни андрогени и естрогени (20, 32). Това се дължи на специфичната ензимна активност на 3-бета-хидроксистероид-дехидрогеназата (3- $\beta$  HSD), локализирана в себацейните жлези и в по-малка степен в космените фоликули и другаде. 3- $\beta$  HSD превръща DHEA в 4-андростендион и 5-андростерон-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диол в тестостерон. 17 $\beta$ -HSD превръща DHEA в 5-андростен-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диол, а 4-андростендиона в тестостерон и андростенедиона в DHT (20, 32). Тестостеронът също се превръща в DHT чрез въздействие на 5- $\alpha$ -редуктазата в дермалните фибробласти и другите кожни клетки. Кожното превръщане на тестостерона в естрадиол е опосредствано от ароматазата, произвеждаща се в кожните фибробласти и адипоцити. Известно е, че при жените с целулит и гиноидно затлъстяване ароматазата е увеличена, а за успешно лечение на тези проблеми се смята това, което понижава нивото на ароматазата в тъканите (18). Не са без значение и произвеждащите се в кожата други стероидни хормони. Например установено е, че 17 $\beta$ -HSD може да дехидрогенира прегнолона в прогестерон (24). Тъй като в кожните структури са открити и гените на АСТН и MC-2 рецепторите, се предполага, че тук се синтезират и глюкокортикоиди (30). Казаното по-горе е във връзка и с възможностите на кожата да произвежда хипоталамо-хипофизарни хормони, в т. ч. кортикотропин-релизинг-фактор и урокортин. Съединителната тъкан и фибробластите синтезират и секретират пролактин и гонадотропен хормон, които имат същите структура и ефекти като тези, синтезирани в хипофизата (12, 30). Същевременно доказано е, че цялата кожа може да метаболизира прогестерона (20) и чрез междинни реакции да го превръща в кортикостерон (4). Това на свой ред е свързано с ефектите на кортикоидните хормони. На тях в значителна степен се дължи задръжката на течности в тялото и в посочените подкожни области. Именно задръжката на течности, увеличаваща се в определени фази на овулаторния цикъл и през време на бременността, може да доведе до включването на допълнителни механизми (например двата порочни кръга), които да модифицират и да стабили-

зират процесите в областта на женския басейн на нови нива. Така се навлиза в статичната фаза на гиноидното затлъстяване.

### **Значение на ендогенните пептиди в регулацията на хранителния прием и метаболизма на липидите**

В регулацията на хранителния прием, телесното тегло и мастната маса голяма роля играе лептинът. Лептинът е протеин, който се синтезира в адипоцитите, и нивото му е свързано с общите телесни мазнини. Той потиска апетита главно чрез снижаване на  $NPY$  в хипоталамуса. При жени със затлъстяване изходните концентрации на серумния лептин са около четири пъти по-високи, отколкото при тези с нормално телесно тегло (21). Нивото на лептина се изменя през време на месечния цикъл у здрави жени, като се увеличава през време на лутеалната фаза спрямо фоликуларната (11). Напоследък бяха доказани още много негови функции, свързани с метаболизма на липидите, включително това, че той повлиява ключовите ензими в липидния метаболизъм (1, 7, 8). Установено бе, че при слаби животни инжектирането на лептин води до редуциране на липопротеинлипазата и хормон-чувствителната липаза, докато при обезните това не се получава. Т. е. лептинът намалява генната експресия на ключовите липидни ензими, свързани с хранителния прием, телесното тегло и мастната маса, но не и при обезните животни (25). Може да се предполага, че при генетично предразположените към затлъстяване съществува променена експресия на ключовите гени, свързани с липидния метаболизъм, откъдето и улесненото натрупване на телесна и мастна маса. По-голямата част от изброените процеси се отразяват пряко или косвено и на хранителния прием, пряко свързан със складирането на енергийни запаси, но особено важна роля играят ендогенните пептиди. Установено е, че прилагането им върху организма повлиява хранителния прием. Сред периферните пептиди, понижаващи хранителния прием, са гастро-интестиналните хормони холецистокинин, гастрин-освобождаващият пептид и неговият сродник бомбезинът. Соматостатинът също намалява хранителния прием. Четири от хипофизните пептиди, както и вазопресинът, също редуцират хранителния прием. От останалите

пептиди с подобно действие са калцитонин, аполипопротеин А-IV, хистидил-пролин, няколко цитокини и TTRF. От панкреатичните пептидни хормони глюкагонът, амилинът, панкреатичните полипептиди и етеростатинът редуцират хранителния прием. Специално инсулинът понижава хранителния прием, но в случаи на хипогликемия стимулира храненето (8).

Някои периферни пептиди увеличават хранителния прием. Сред тях са дезацетил-меланоцит-стимулиращият хормон (dMST), SHH и пролактинът. Подобно е действието и на  $\beta$ -касоморфина (продукт от хидролизата на казеина). По-специална е ролята на бромкаптана (допаминов антагонист), редуциращ секрецията на пролактина и свързан със сезонните изменения в храненето (8).

**В заключение**, женският басейн е проблемна част от тялото, на която жените отдават специално внимание, дори и в случаите, когато медиците не откриват каквито и да било патологични отклонения. Формирането на женския басейн е обусловено от редица анатомични, физиологични и хистологични особености. От значение са и свързаните с тях ендокринни и метаболитни механизми, често инициирани от физиологични причини – като пубертета и овулаторния цикъл. Развиващите се хормонални, ензимни и метаболитни процеси включват порочни кръгове, чиито последици са натрупване на тлъстини и целулитни образувания. Особено голяма роля в тези процеси играят адренергичните и хормон-чувствителни кожни рецептори, както и самите хормони, произвеждащи се в кожата. Към всичко това се добавя значението на хранителния прием и регулиращите го сложни механизми, свързани с трайното отлагане и стабилизиране на тлъстините. От значение е и фактът, че хиподермата в тези зони е най-силно изразена и в определени случаи тя поема ролята си на дренажна система, която абсорбира метаболитните продукти и ги организира трайно в съединителна тъкан – целулитни образувания (2). Така по закона за общобиологичната адаптация организъмът запазва от увреди жизненоважните си органи и системи за сметка на хиподермата и кожата в областта на женския басейн. Природата жертва естетиката на тялото в името на съхраняването на целия организъм.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Бонева, Ж., Д. Николовска, П. Йовчевски, Лептинът - отправни точки. *Мед. преглед, ЦИМ- Ендокринни заболявания*, 28, 1999, 4, 8-14.
2. Ляпков, Б.Г., Е. Н. Ткачук, Тканевая гипоксия: клинично-биохимические аспекты. *Вопр. Медиц. Хими*, 1, 1995, 2-8.
3. Топузов, Ив., Целулитът - характеристика и комплексно лечение. Грация-М, София - 2000, [http:// cellulite.dir.bg](http://cellulite.dir.bg).
4. Ando, Y., Y. Yamaguchi, K. Hamada, K. Yoshikawa, S. Itami. Expression of mRNA for androgen receptor, 5 - reductase and 17 - hydroxysteroid dehydrogenase in human dermal papilla cells. *Br J Dermatol*, 141, 1999, 840-845.
5. Astrup, A., L. Breum, S. Toubro, Pharmacological and clinical studies of ephedrine and other thermogenesis agonists. *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4 Nov 537S-540S.
6. Atkinson, R.L., R. Blank, J. Loper, D. Shumacher, R. Lutes, Combined drug treatment of obesity. *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4, Nov, 497S-500S.
7. Bray, G. A., Evaluation of drugs for treating obesity, *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4, Nov, 425S-434S.
8. Bray, G. A., Nutrien intake is modulated by peripheral peptide administration, *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4 Nov 569S-572S.
9. Bray, G. A. Pharmacological treatment of obesity. *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4, Nov, 415S-424S.
10. Belmonte, C., F. Cervero. Neurobiology of Nociceptors. Oxford University Press, New York, 1996.
11. Cella, F., G. Giordano, R. Cordera. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Europ J Endocrin*, 142, 2000, 174 -178.
12. Chang, Y. T., G. Mues, M. Pittelkow, K. Hyland. Cultured human keratinocytes as a peripheral source of mRNA for tyrosine hydroxylase and aromatic L - amino acid decarboxylase. *J Inherit Metab Dis*, 19, 1996, 239-242.
13. Duclos, M. Rapid Leptin decrease in immediate post exercise recovery. *Clin Endocr*, 50, 1999, 3, 337-342.
14. Feling, P., J. Baxter, L. Frohman. Endocrinology and Metabolism, ed 3. Mc Graw - Hill, New York, 1995.
15. Ferenstrom, M. Drugs that cause weight gain. *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4, Nov. 435S-439S.
16. Frisch, R. E., I. W. Mc Arthur. *Science*, 185, 1974, 949.
17. Frisch, R. E. Delayed menorrhoea and amenorrhoea in ballet dancers. *N Engl J. Med*, 303, 1980, 17-19.
18. Gegen Cellulite ist jetzt ein „ Kraut gewachsen“. *TW Dermatologie*, 27, 1997, Heft 4, 276-277.
19. Greenway, Fr., G. Bray, D. Heber, Topical fat reduction. *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4, Nov. 561S-568S.
20. Goldsmith, L. Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin. Oxford University Press, New York, 1991.
21. Jensen, J., A. Bysted. The effect of oil, lard, and puff-pastry margarine on postprandial lipid and hormone responses in normal-weight and obese young women. *Brit. Nutr*, 82, 1999, 469-479.
22. Kimura, N., A. Mizok, T. Oonuma, H. Sasano, H. Nagura. Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin - embedded human tissues, *J Histochem Cytochem*, 41, 1999, 671-678.
23. Lafontan, Max, A. Bousquet-Melou, J. Galitzki, P. Barbe, Ch. Carpenne, D. Langan. Adrenergic receptors and fat cells: differential recruitment by physiological amines and homologous regulation. *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4, Nov, 507S-514S.
24. Rossi, R., O. Johansson. Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. *Eur J Dermatol*, 8, 1998, 299-306.
25. Sanigovski, A., D. C. Smith, P. Lewandowski, K. Walder, A. de Silva, G. Morgan, G. Collier. Impact of obesity and leptin treatment on adipocyte gene expression in Psammomis obesus. *J of Endocrinology*, 164, 2000, 45-50.
26. Schallreuter, K., J. Wood, R. Lemke, C. Le Poole, P. Das, W. Westerhof, M. Pittelkow, A. Thody. Production of catecholamines in the human epidermis. *Biochem Biophys Res Commun*, 189, 1992, 72-78.
27. Schallreuter, K., J. Wood. The importance of L-phenylalanine transport and its autocrine turnover to L-tyrosine for melanogenesis in human epidermal melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 262, 1999 423-428.
28. Schallreuter, K., K. Lemke, M. Pittelkow, J. Wood, C. Korner, R. Malik. Catecholamines in human keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*, 104, 1995, 953-957.
29. Schallreuter, K., J. Wood, M. Pittelkow, M. Gutlich, R. Lemke, W. Rodl, N. Swanson, K. Hitzemann, I. Ziegler. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science*, 263, 1994, 1444 1446.
30. Slominski A., J. Wortsman. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Reviews*, 21, 2000, 5, 457- 487.
31. Strosberg, A. Structure, function and regulation of the three beta-adrenergic receptors. *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4, Nov, 501S-505S.
32. Takayasu, S. Metabolism and action of androgen in the skin. *Int Dermatol*, 18, 1979, 681- 692.
33. Yen, T. T. Beta-agonists as antiobesity, antidiabetic and nutrient partitioning agents. *Obesity Research*, Vol.3, 1995, Suppl.4, Nov, 531S-536S.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Иван Топузов  
к. Люлин бл. 333-б ап. 17  
София 1336  
E-mail: [ivan.topouzov@yahoo.com](mailto:ivan.topouzov@yahoo.com)

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Ivan Topouzov, MD  
k. Lulin bl. 333-b ap. 17  
1336 Sofia, Bulgaria  
E-mail: [ivan.topouzov@yahoo.com](mailto:ivan.topouzov@yahoo.com)

## Автоимунен тиреоидит при деца с ювенилен хроничен артрит и системен лупус еритематозес

А. Куртев, Н. Мирева  
Катедра по педиатрия  
Медицински университет – София

## Autoimmune Thyroiditis in Children with Juvenile Chronic Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus

A. Kurtev, N. Mireva  
Chair of Pediatrics  
Medical University – Sofia

### Резюме

Причините за честото асоцииране на някои системни заболявания на съединителната тъкан - ювенилният хроничен артрит (ЮХА) и системен лупус еритематозес (СЛЕ) с автоимунния тиреоидит (АТ) в детската възраст са все още неизяснени.

Проучени бяха 29 деца с ЮХА, на възраст  $12,8 \pm 3,4$  г., от 3,7 до 19 г. и 3 деца със СЛЕ на възраст от 10,4 до 17,64 г., с различна еволюция и съответно лечение – неспецифични противвъзпалителни средства, някои и с глюкокортикоиди и /или цитостатици.

Установи се: умерена тиреоидна хиперплазия (предимно I B степен) в половината деца с ЮХА и при 3-те със СЛЕ; субклиничен хипотиреоидизъм в 17,9% при ЮХА; повишени анти-тиреоидни антитела: ТАТ в 24,1%, МАТ в 34,4% при ЮХА и в 2 от 3-те деца със СЛЕ. АТ се уста-

### Abstract

The underlying causes of the frequent association of some systemic connective tissue diseases, such as juvenile chronic arthritis (JCA) and systemic lupus erythematosus (SLE), with autoimmune thyroiditis (AT) in children are still not well enough clarified.

This is a report on 29 children with JCA aged  $12,81 \pm 3,4$  yrs, range 5, 7 to 19, and three children aged 10,4-17,64 yrs presenting SLE with different evolution, undergoing appropriate treatment - non-steroid antiinflammatory drugs (NSAID) plus glucocorticoids and/or cytostatics.

As shown by the results there is moderate thyroid hyperplasia (mainly I B degree) in half of the JCA children, and in three with SLE; subclinical hypothyroidism in 17,9% of JCA cases; increased antithyroid antibodies - TAT in 24,1%, MAT in 54,4% of JCA, and in 2/5 children with SLE. AT is

нови при 41,4% от децата с ЮХА (в около половината атрофичен вариант) и при 2 от децата със СЛЕ. Не се констатираха отклонения при ОГТТ и показателите на клетъчния и хуморалния имунитет при децата с ЮХА.

При всички деца с ЮХА и СЛЕ е уместно периодичното изследване на щитовидната жлеза - размер, функция и анти тяло образуване предвид повишеното съчетаване на тези заболявания с АТ.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Автоимунен тиреоидит, ювенилен хроничен артрит, системен лупус еритематодес, щитовидна жлеза, анти тиреоидни антитела, клетъчен имунитет.

---

Честото съчетаване на някои системни заболявания на съединителната тъкан (СЗСТ) – Sjogren синдром, системен лупус еритематодес (СЛЕ) и ювенилен хроничен артрит (ЮХА), с автоимунни ендокринопатии, преди всичко с автоимунен тиреоидит, е известен факт. Причината за това е все още неизяснена (1, 2, 3, 4, 5). Проучванията върху този проблем в детската възраст са оскъдни (2).

**Целта** на настоящата работа е да се потърсят промени във функцията и анти тяло образуването на щитовидната жлеза, както и в показателите на клетъчния и хуморалния имунитет при деца с ЮХА и СЛЕ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Бяха проучени 29 деца с ЮХА – 10 момчета и 19 момичета, средна възраст при изследването  $12,8 \pm 3,4$  години (от 3,7 до 19 години), средна възраст при заболяване  $8,08 \pm 4,1$  години (1,5–16 години) и еволюция на заболяването от 0,66 до 14,3 години. Децата бяха серонегативни; 20 – с полиартритна форма, 8 – с олигоартритна, и 1 – със системна; в активна фаза – 23 деца, и в ремисия – 6; 23 бяха с лечение с неспецифични противовъзпалителни средства (НПВС), 9 – с глюкокортикоиди, и 7 – с цитостатици (имуран, метотрексат).

От 3 деца със СЛЕ 2 бяха момичета и 1

diagnosed in 41,4% of the children with JCA (nearly half of them presenting atrophic version) and in two of the children with SLE. Among JCA children no changes in OGTT and in cell mediated and humoral immunity indicators are documented.

In all children with JCA and SLE periodical testing of the thyroid gland - size, function and antibody formation - is strongly recommended with a special reference to the ever increasing association of the diseases with AT.

---

**KEY WORDS:** autoimmune thyroiditis, juvenile chronic arthritis, systemic lupus erythematosus, thyroid gland, antithyroid antibodies, cellular immunity.

---

момче, възраст при изследването от 10,4 до 17,64 години, възраст при заболяване от 10 до 16,8 години, еволюция на заболяването от 0,4 до 1 година. Децата бяха с лечение – глюкокортикоиди, НПВС, цитостатици, резохин.

И при двете групи деца (с ЮХА и СЛЕ) диагнозата беше поставена въз основа на възприетите международни критерии.

Бяха определени: размери (по СЗО), консистенция, повърхност и функция на щитовидната жлеза – базални стойности на  $T_3$ ,  $T_4$ , ТСХ – при 29 деца с ЮХА и 3 деца със СЛЕ (FIA, DELFIA – 6,7) и стимулирана ТСХ секреция (TRH тест – 3 деца с ЮХА – 8,9).

Изследваха се анти тиреоидните антитела (АТА) – ТАТ и МАТ, при 29 деца с ЮХА и 3 деца със СЛЕ – по микрохемаглутинационен метод (10) и антинуклеарни антитела (АНА) при 23 деца с ЮХА и 2 деца със СЛЕ (индиректен имунофлуоресцентен тест – ИИФТ).

Ултразвукова диагностика (УЗД) с 5 и 7,5 MHz линейни трансдюсери и тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) бяха осъществени при 6 деца с ЮХА.

Панкреатичната  $\beta$ -функция беше изследвана чрез ОГТТ при 4 деца с ЮХА с определяне на кръвната захар (mmol/l) и ИРИ ( $\mu E/ml$ , RIA, IRMA, POLATOM) изходно и на 120-ата минута.

Бяха определени показателите на клетъчния и хуморалния имунитет при 7 деца с ЮХА –

лимфоцити, общи Т лимфоцити – CD3 +; хелперно-индусерни Т лимфоцити – CD3 + CD4 + с подтипове CD4 + 62L-, CD4 + 62L +; супресорно-цитоксични CD3 + CD8 + с подтипове CD8 + CD11 b+, CD8 + CD11 b-; CD57 в CD8; активирани Т лимфоцити – CD3 +, HLA-, DR +; естествени килърни клетки – NK (CD3 + 16 + 56 +), клетки с NK и NK-подобна активност (CD57 + CD8-, CD57 + CD8 +); B $\gamma$ -общи CD19 (11); IgG, IgM, IgA, C3, C4 (12).

**Статистика.** Извърши се компютърна статистическа обработка на данните чрез вариационен анализ (t-критерий на Student's Fisher) и графичен анализ.

## РЕЗУЛТАТИ

Клиничното изследване на щитовидната жлеза показва: тиреоидна хиперплазия при 10 деца с ЮХА (от 22–45,5%), IA степен – при 2 деца, IB – при 6, и II степен – при 2; мекоеластична

консистенция при 4 и плътноеластична – при 6 деца; гладка повърхност при 7 деца, зърниста – при 2, налобена – при 1; сателитна лимфаденопатия при 2 (от 10) пациенти с ЮХА.

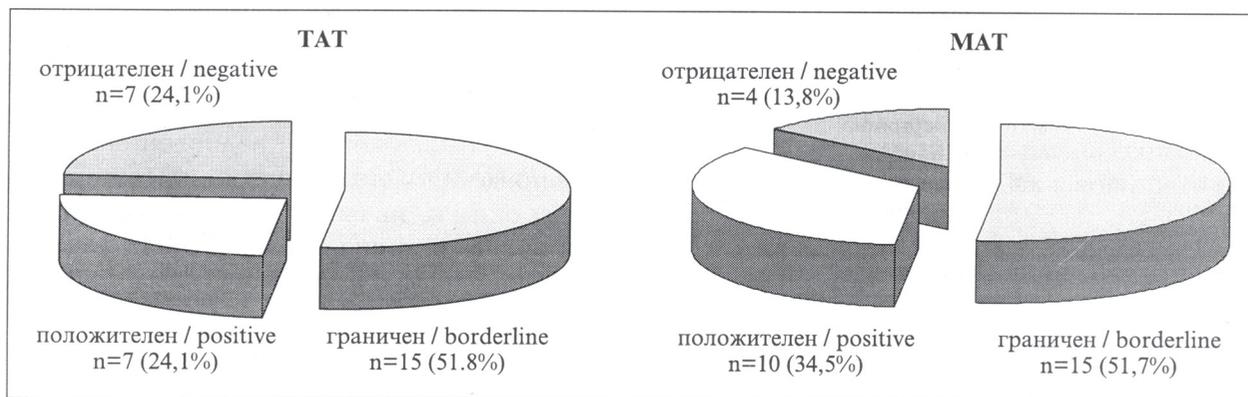
При трите деца със СЛЕ бе установено: уголемена щитовидна жлеза – IA степен при 2 деца и IB при 1; мекоеластична консистенция и при трите деца; гладка повърхност при 2, зърниста – при 1; липса на сателитна лимфаденопатия.

Изследването на тиреоидната функция установи: нормални стойности на T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> и ТСХ при 24 от 29 деца с ЮХА (82,8%) и субклиничен хипотиреоидизъм (СХ) при 5 деца (17,9%) (таблица 1); нормална стимулирана ТSH-секреция при 2 от трите изследвани деца с ЮХА и хипотиреоиден отговор при 1 дете: 0-а минута – 1,99, 20-а минута – 28,6, 60-а минута – 16,32 (TRH-тест). И при трите деца със СЛЕ стойностите на T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> и ТСХ бяха в норма.

Изследването на АТА констатира: пови-

Таблица 1. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> и ТСХ при деца с ЮХА  
Table 1. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH in children with JCA

	T <sub>3</sub> (nmol/l) x±SD	T <sub>4</sub> (nmol/l) x±SD	TSH (μIU/l) x±SD
Деца с ЮХА и нормални стойности/ Children with JCA and normal values	1,26 ± 0,04 n = 2	135,8 ± 22,9 n = 23	1,89 ± 1,11 n = 24
р		< 0,001	> 0,05
Деца с ЮХА и СХ/ Children with JCA and SH		137,0 ± 18,2 n = 5	5,46 ± 0,88 n = 5
р		< 0,05	< 0,001
Контролна група/ Control group	2,02 ± 0,58 n = 118	118,2 ± 21,12 n = 138	1,88 ± 0,87 n = 162



Фиг. 1. Анти tireoидни антитела при деца с ЮХА (n = 29) (повишен титър ≥ 1:80)  
Fig. 1. Antithyroid antibodies in children with JCA (n = 29) (elevated titer ≥ 1:80)

Таблица 2. Деца със СЛЕ (n = 3)  
Table 2. Children with SLE (n = 3)

Възраст при изследването (г.) Age examination (yrs)	Възраст при заболяване (г.) Age disease (yrs)	Пол Sex	Гуша Goitre	TAT	MAT	TCX TSH	AT	АНА ANA
1	17,0 16,8	ж/f	IB/IB	1:160	1:320	2,37	+	
2	17,6 16,6	ж/f	IA	1:640	1:640	0,8	+	1:80
3	10,4 10,0	м/m	IA	1:40	1:40	0,44		1:320

Таблица 3. Деца с ЮХА и АТ (n = 12)  
Table 3. Children with JCA and AT (n = 12)

Възраст при заболяване АТ Age disease AT	Възраст при заболяване ЮХА Age disease JCA (години/years)	Пол Sex	Форма ЮХА Form JCA	Гуша Goitre	TCX TSH	TAT	MAT	АНА ANA	EXO Ultra-sound	Лечение Treatment
1	14,2 10,0	ж/f	олигоартритна oligoarthritis	IA	0,45	1:40	1:320	-	H/N	НПВС/NSAID Урбазон/Urbason
2	14,3 10,3	ж/f	олигоартритна oligoarthritis	IB IB	2	-	-		AT	НПВС/NSAID Урбазон/Urbason
3	12,0 6,0	ж/f	олигоартритна oligoarthritis	IA	1,75	1:320	1:10	1:40	H/N	НПВС/NSAID
4	14,4 12,1	ж/f	олигоартритна oligoarthritis	IB IB	1,75	1:80	1:20			НПВС/NSAID
5	14,2 13,1	ж/f	олигоартритна oligoarthritis	IB IB	1,55	1:20	1:1600	1:80		НПВС/NSAID
6	13,8 2,24	ж/f	олигоартритна oligoarthritis	II	1,99	1:640	1:80		AT	НПВС/NSAID
7	15,4 12,0	ж/f	полиартритна polyarthritis	II	0,64	1:320	1:640		H/N	He/None
8	8,0 5,0	м/m	полиартритна polyarthritis		5,38	1:80	1:80	-		НПВС/NSAID Урбазон/Urbason Имуран/Imuran
9	13,1 6,0	м/m	полиартритна polyarthritis		5,60	1:80	1:160	-		He/None
10	15,8 1,5	ж/f	полиартритна polyarthritis		4,81	1:20	1:80	-		НПВС/NSAID Урбазон/Urbason Имуран/Imuran
11	14,9 3,0	м/m	полиартритна polyarthritis		4,64	1:40	1:80	-		НПВС/NSAID Урбазон/Urbason
12	15,5 6,0	м/m	полиартритна polyarthritis		6,88	-	1:20			НПВС/NSAID

НПВС – неспецифични противовъзпалителни средства; NSAID – non-steroid antiinflammatory drugs  
H – нормален; N – normal

шени титри ( $\geq 1:80$ ) за ТАТ при 7 (24,1%) и МАТ при 10 (34,4%) от 29 деца с ЮХА (фиг. 1); позитивни титри за ТАТ и МАТ съответно при 2 от трите деца със СЛЕ (таблица 2).

Изследването на АНА показва: положителни титри ( $> 1:80$ ) при 1 дете (4,3%), нормални ( $< 1:80$ ) при 4 (17,4%) и отрицателни при 18 (78,3%) деца с ЮХА; положителен титър при 1 от 2 деца със СЛЕ и отрицателен при второто дете.

Ултразвуковото изследване на щитовидната жлеза установи: дифузна хипо- до анехогенна структура с неправилен релеф при 2 от 6 деца с ЮХА, нормална картина при останалите 4 деца; нормална находка при 1 изследвано дете със СЛЕ.

ТАБ показва цитологична находка, типична за АТ (епителни клетки, изобилие от лимфоцити и плазматични клетки), при 4 от 6 деца с ЮХА и нормална – при останалите 2 деца.

АТ беше диагностициран при 12 (от 29 – 41,4%) деца с ЮХА, от които 5 без тиреоидна хиперплазия – атрофичен вариант (таблица 3) и при 2 (от 3) деца със СЛЕ (таблица 2).

Проведеният ОГТТ не показва значими разлики в стойностите на кръвната захар и стимулираната инсулинова секреция и при четирите деца с ЮХА. Две от тях бяха с АТ, а всички – с нормална тиреоидна функция.

Не се констатираха съществени отклонения спрямо контролната група и при изследване показателите на клетъчния и хуморалния имунитет при 7 деца с ЮХА.

## ОБСЪЖДАНЕ

Констатираните в нашето проучване уголемена щитовидна жлеза (в половината деца с ЮХА и при трите деца със СЛЕ) и нарушена тиреоидна функция (в 17,4% СХ, базални ТСХ нива и хипотиреоиден тип стимулирана ТСХ секреция при TRH тест при 1 дете с ЮХА) потвърждават общоприетото становище за често засягане на щитовидната жлеза при тези пациенти (1, 2, 3). Трябва да се отбележи и фактът, че 9 деца с ЮХА и 2 със СЛЕ са получавали глюкокортикостероиди, за които се знае, че понижават нивото на ТСХ (13), т. е. броят на децата с понижена тиреоидна функция би бил по-висок при нелекувани болни.

Установените в нашето проучване положителни титри на АТА – 24,1% за ТАТ и 34,4% за МАТ при децата с ЮХА и при 2 от 3 деца със СЛЕ, говорят за наличие на изразен тиреоиден аутоимунитет. Те са по-ниски от съобщаваните от някои автори (63% ТАТ и 25% МАТ – 2) и по-високи от други – 9,1% (3), 27% при СЛЕ (6). Характерна особеност за детската възраст обаче е по-рядкото срещане и в по-нисък титър на АТА при аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Влияние оказват предхождащата или съпътстващата терапия с глюкокортикостероиди и динамиката на АТА по време на заболяването – в началото покачване на ТАТ, последвано от по-продължително повишаване на МАТ.

Аутоимунният тиреоидит (АТ), диагностициран (въз основа на гуша, АТА, промени в УЗД, ТСХ и ТАБ в различни комбинации) при 41,4% от децата с ЮХА и при 2 от 3 деца със СЛЕ, отговаря по честота на някои съобщения в литературата – 44,4% (2), и е по-висок от други – 9,5% АТ при СЛЕ (14).

Според Gacher et al. (4) заедно със Sjogren синдром СЛЕ е най-честото асоциирано заболяване с АТ. Прави впечатление високата честота на атрофичния вариант (при 5 от 12 деца с АТ и ЮХА), установен при нашето проучване. Предвид липсата на клинично изявено нарушение на тиреоидната функция (СХ) аутоимунният тиреоидит при повечето от тези пациенти се пропуска без насочено изследване. АТ беше диагностициран в нашето проучване в различно дълъг период от време след клиничната изява на ЮХА (от 1,5 до 13,2 години) и СЛЕ (0,4–1 година), подобно на съобщението на McDonald (15).

Причината за честото асоцииране на АТ (АТ3) и някои СЗСТ е все още неизяснена. Отговорът вероятно ще се намери след нови имуногенетични изследвания, хвърлящи светлина върху етиопатогенезата на АПС, в която тези заболявания участват.

Изследването на функцията на панкреатичните  $\beta$ -клетки с ОГТТ (кръвна захар и стимулирана инсулинова секреция) при децата с ЮХА не показва значими отклонения от нормата, но броят на децата е недостатъчен за дефинитивни заключения. Съобщения в литературата по този въпрос няма.

За разлика от Sfikakis et al. (16), които намират повишена T<sub>H</sub>1 активация (разтворим IL-6 рецептор – sIL-2R), при децата с ЮХА не открихме отклонения в показателите на клетъчния и хуморалния имунитет, както би могло да се очаква при едно аутоимунно заболяване. И тук обаче броят на изследваните деца е малък.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучването констатира повишено засягане на щитовидната жлеза при децата с ЮХА и СЛЕ – промени в размерите, функцията и повишен тиреоиден аутоимунитет. Установи се зна-

чителен процент деца с аутоимунен тиреоидит, и то атрофичен вариант.

Не се намериха отклонения във функцията на панкреатичните β-клетки и показателите на клетъчния и хуморалния имунитет, но броят на изследваните деца е малък.

При всички деца с ЮХА и СЛЕ е уместно изследване на размера и функцията на щитовидната жлеза и тиреоидните антитела при диагностициране на заболяването и редовното им проследяване с цел ранно откриване и своевременно лечение на аутоимунното тиреоидно заболяване.

### КНИГОПИС / REFERENCES

1. Masuko Hongo, K., T. Kato. The association between autoimmune thyroid disease and rheumatic diseases: a review. *Nippon Rinsho*, 1999, 57 (8), 1873-1877.
2. Mihailova, D., R. Grigorova, B. Vassileva. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 445, 55-60.
3. Pongratz, R., W. Buchinger, G. Semlitz et al. Gehauftes Auftreten der Immunthyreoiditis bei Patienten mit Chronischer Polyarthrit. *Acta Med Austr*, 2000, 27 (2), 58-60.
4. Gaches, F., L. Delaire, S. Nadalone et al. Frequence des maladies autoimmunes chez 218 patients atteints de pathologies thyroïdiennes autoimmunes. *Rev Med Intern*, 1998, 19 (3), 173-179.
5. Punzi, L., M. Michelotto, M. Pianon et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of arthritis associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Clin Exp Rheumatol*, 1997, 15 (4), 373-380.
6. Norman, I., K. Degai, W. M. Deppe et al. Value of measuring free T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> in serum in direction of hypothyroidism. *Clin Chem*, 1984, 30, 169-170.
7. Henmilg, I., S. Dakubu, V. M. Merkkala. Europium as a label in time-resolved immunofluorometric assays. *Annal Biochem*, 1984, 137, 335-343.
8. De Papendieck, L. G., C. Lorcansky, R. Coco et al. High incidence of thyroid disturbance in 49 children with Turner syndrome. *J Pediatr*, 1987, 111 (2), 258-26.
9. Illig, R., H. Krawczynska, T. Torresani et al. Elevated Plasma TSH and Hypothyroidism in Children with Hypothalamic Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol & Metabol*, 1975, 41(4), 722-728.
10. Генкова, П., Е. Бозаджиева, И. Атанасова. Метод за получаване на тиреоглобулинов антиген с цел приложение в диагностиката на някои аутоимунни заболявания на щитовидната жлеза. В: Резюме, II Национален конгрес по ендокринология, София, 1979.
11. \*\*\* Monoclonal Antibodies. Source book, Becton Dickinson Immunocytometry systems 1986: 2-4.
12. Mancini, G., A. O. Carbonara, J. F. Haremans. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965, 2 (4), 235-254.
13. Ilias, I., G. Mastorakos, M. Mavrikakis et al. Thyroid disease associated with rheumatoid arthritis is not adequately screened with a sensitive chemiluminescence thyrotrophin assay. *Acta Med Austr*, 1999, 26 (1), 26-28.
14. Park, D. S., C. S. Cho, H. Lees et al. Thyroid disorders in Korean patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Rheumatol*, 1995, 24(1), 13-17.
15. Mc Donald, J. E., D. A. Isenberg. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59 (3), 230-232.
16. Stikakis, P. P., D. Charalambopoulos, G. Variopoulos et al. Circulating P and L selectin and T lymphocyte activation and patients with autoimmune disease. *Clin Rheumatol*, 1999, 18 (1), 28-32.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Александър Куртев

Клиника по детска ендокринология  
и диабет

СБАЛДБ

бул. „Акад. Иван Гешев“ 11, София 1606

E-mail: alkurtev@yahoo.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Alexander Kurtev, MD

Clinic of Pediatric Endocrinology  
and Diabetes

University Pediatric Hospital

11, Akad. Ivan Geshov Str., 1612, Bulgaria

E-mail: alkurtev@yahoo.com

## Пероксигидирани липиди при захарен диабет тип 2 с ретинопатия и артериална хипертония

Н. Овчарова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев, Д. Чаръкчиев

Клиничен център по ендокринология и геронтология  
Медицински университет – София

## Serum Peroxidized Lipids in Diabetes Type 2 Patients with Retinopathy and Hypertension

N. Ovcharova, P. Angelova-Gateva, D. Koev, D. Tcharakchiev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Medical University – Sofia

### Резюме

Липидните прекиси (ЛП, ТБАРС) играят съществена роля за възникването на усложненията на захарния диабет. Целта на изследването е да се проучат пероксигидираните липиди при захарен диабет тип 2 (ЗД-2) с ретинопатия и при захарен диабет тип 2 с хипертония.

Проучването обхваща 28 болни със ЗД-2 с ретинопатия (средна възраст 59 години), 33 пациенти със ЗД-2 с хипертония (средна възраст 61 години), 12 болни със ЗД-2 без усложнения и без хипертония (средна възраст 58 години) и като контроли са изследвани 23 здрави лица (средна възраст 60 години).

Установиха се достоверно по-високи стойности на общия холестерол (ОХ), триглицеридите (ТГ), холестерола в липопротеините с ниска плътност (ЛНП-хол) при диабетичите с ретинопатия и хипертония в сравнение с контролите. Общите липидни прекиси (ЛП) и ЛП в ЛНП са достоверно по-високи при ЗД-2 с хипертония в сравнение с контролите. При ЗД-2 без усложне-

### Abstract

Peroxidized lipids (LP, TBARS) have an essential practical bearing on diabetic complications occurrence. It is the purpose of the study to characterize peroxidized lipids in diabetes mellitus type 2 (DM-2) with retinopathy and DM-2 with hypertension.

The study covers 28 DM-2 patients with retinopathy (mean age 59 years), 33 DM-2 patients with hypertension (mean age 61 years), 12 DM-2 patients free of complications and hypertension (mean age 58 years) and a control group of 23 healthy individuals (mean age 60 years).

Significantly higher values of total cholesterol (TCh), triglycerides (Tg), cholesterol in low-density-lipoproteins (LDLchol) are established among diabetics with retinopathy and hypertension, as compared to controls. Total lipid peroxides (LP) and LP in LDL are significantly higher in DM-2 plus hypertension, by comparison with controls. In DM-2 free of complications TCh, Tg and total LP are significantly lower, by comparison with patients with hy-

ния ОХ, ТГ и ЛП са достоверно по-ниски в сравнение с болните с хипертония. При ЗД-2 без усложнения ТГ са достоверно по-ниски в сравнение със ЗД-2 с ретинопатия. При ЗД-2 с ретинопатия ЛНП-хол е  $3,73 \pm 2,60$  mmol/l ( $p < 0,01$  спрямо контролите), при болните с хипертония е  $3,99 \pm 1,12$  mmol/l ( $p < 0,01$  спрямо контролите), при групата без усложнения е  $3,06 \pm 0,37$  mmol/l ( $p < 0,001$  спрямо контролите), и при контролната група е  $2,21 \pm 0,95$  mmol/l. Серумните общи ЛП при болните с ретинопатия са  $2,60 \pm 0,99$  mmol/l ( $p < 0,05$  спрямо контролите), при хипертониците са  $3,44 \pm 1,19$  mmol/l ( $p < 0,001$  спрямо контролите), при болните без усложнения и без хипертония са  $2,39 \pm 0,29$  mmol/l ( $p > 0,05$  спрямо контролите), при контролите са  $2,32 \pm 0,32$  mmol/l. ЛП в ЛНП при болните с ретинопатия са  $1,42 \pm 0,64$  mmol/l, при хипертониците са  $1,56 \pm 0,62$  mmol/l ( $p < 0,01$  спрямо контролите), при пациентите с усложнения са  $1,28 \pm 0,42$  mmol/l и при контролите са  $1,09 \pm 0,57$  mmol/l.

Процентът на ЛВП-хол от ОХ е 25,80% при пациентите с ретинопатия, 21,60% при болните с хипертония, 24,40% при болните без усложнения и 33,64% при здравите.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** липиди, захарен диабет, ретинопатия, хипертония.

---

Известно е участието на свободните радикали във възникването на атеросклерозата, сърдечно-съдовите заболявания, диабета и съпътстващите го усложнения (1, 2, 5, 6).

За развитието на тези заболявания съществена роля играе пероксидирането на липидите (3, 4, 7, 8, 9, 10).

**Целта** на настоящото проучване е да се изследва съдържанието на пероксидираните продукти на липидите при захарен диабет тип 2 (ЗД-2) с ретинопатия и захарен диабет тип 2 с хипертония.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са изследвани 28 болни със ЗД-2 с непролиферативна ретинопатия на сред-

на възраст 59 години, 33 болни със ЗД-2 с хипертония на средна възраст 61 години, 12 болни със ЗД-2 без усложнения и без хипертония на средна възраст 58 години. Като контроли са изследвани 23 здрави лица на средна възраст 60 години.

Болните с хипертония нямаха хронични усложнения на захарния диабет. Болните с ретинопатия са без други усложнения, свързани със захарния диабет, и без хипертония. Всички изследвани са с нормално телесно тегло. Групите диабетно болни – както тези с ретинопатия, с хипертония, така и групата без усложнения, провеждат лечение освен с диета и със сулфанилуреен препарат – глибенкламид. Групата с хипертония провежда лечение с АСЕ-инхибитор (Vasopren) и калциев антагонист (Verapamil).

Тоталният серумен липопротеин при болните с ретинопатия е  $2,60 \pm 0,99$  mmol/l ( $p > 0,05$ /controls),  $3,44 \pm 1,19$  mmol/l in hypertensive patients ( $p < 0,001$ /controls),  $2,39 \pm 0,29$  mmol/l in patients without complications, and  $2,32 \pm 0,32$  mmol/l in the controls.

LP in LDL is  $1,42 \pm 0,64$  mmol/l in patients with retinopathy,  $1,56 \pm 0,62$  mmol/l in hypertensive diabetics ( $p < 0,01$ /controls),  $1,28 \pm 0,42$  mmol/l in patients free of complications, and  $1,09 \pm 0,57$  mmol/l in controls.

---

**KEY WORDS:** lipids, diabetes mellitus, retinopathy, hypertension.

---

Общият холестерол (ОХ), триглицеридите (ТГ), холестеролът в липопротеините с ниска плътност (ЛНП-хол) са изследвани с тест комбинация на Roche, включително преципитиращ разтвор (0,55 mmol/l фосфоволфрамова киселина + 25 mmol/l MgCl<sub>2</sub>) за определяне на ЛВП-хол по препоръчаната от фирмата процедура.

Общите липидни прекуси в серума (ЛП или ТБАРС – субстанции, реагиращи с тиобарбитурова киселина), както и тези във фракцията на серума, съдържаща ЛВП-хол след преципитация на ЛНП-хол + холестеролът в липопротеините с много ниска плътност (ЛМНП-хол) са определяни в преципитат. След третиране с 20% фосфоволфрамова киселина преципитатът се разтваря с дестилирана вода и 0,8% тиобарбитурова киселина, Merck (разтворена в H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>COO – 1:1) и нагряване на водна баня на 100°C за 1 час. След центрофугиране екстинция на супернатанта се измерва на λ 535 и 580 nm и разликата в екстинциите се използва за изчисление на количеството на липидните прекуси.

Използва се фактор, получен при провеждане на пробата с 0,1, 1,0, 2,0 до 5,0 nmol/l концентрация на малон диалдехид (Merck).

Получените средни стойности са сравнени за значимост на разликите и оценени по t-критерий и таблицата на Student-Fisher.

## РЕЗУЛТАТИ

Получените резултати са представени на таблици 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

И при трите групи диабетно болни – с ретинопатия, с хипертония и при болните без усложнения, кръвната захар е достоверно по-висока в сравнение със здравите. Гликираният хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) е най-висок при болните с ретинопатия, с хипертония, следван от пациентите с диабет тип 2 без усложнения, като стойностите са достоверно по-високи в сравнение със здравите лица. И при двете групи болни с ретинопатия и с хипертония HbA<sub>1c</sub> е достоверно по-висок от пациентите без усложнения (таблици 1 и 2).

Общият холестерол е с най-висока стойност при ЗД-2 с ретинопатия и с хипертония, като стойностите са достоверно по-високи от стойността при здравите контроли. При пациентите със ЗД-2 с хипертония те са достоверно по-високи от тези при ЗД-2 без усложнения и без хипертония. Триглицеридите са достоверно по-високи при ЗД-2 с ретинопатия и при ЗД-2 с хипертония в сравнение със ЗД-2 без усложнения и в сравнение със здравите контроли.

Общо може да се отбележат значимо по-високи стойности на кръвната захар, гликирания хемоглобин, ОХ, ТГ и ЛНП-хол при пациентите

**Таблица 1.** Кръвна захар, гликиран хемоглобин, общ холестерол и триглицериди при пациентите със захарен диабет тип 2 с ретинопатия.

**Table 1.** Blood glucose, HbA<sub>1c</sub>, total serum cholesterol and triglycerides in DM type 2 patients with retinopathy.

Групи/Показатели Groups/Parameters	Кръвна захар Blood glucose mmol/l	HbA <sub>1c</sub> %	Общ холестерол Total serum cholesterol mmol/l	Триглицериди Triglycerides mmol/l
1. Захарен диабет тип 2 с ретинопатия/ DM type 2 with retinopathy	$\bar{x}$ 12,23 SD 4,88 n 27	8,96 1,96 26	5,31 1,71 28	2,13 1,57 28
2. Захарен диабет тип 2 без усложнения/ DM type 2 without retinopathy	$\bar{x}$ 10,18 SD 1,9 n 12	7,11 2,01 12	4,96 1,21 12	1,22 0,38 12
3. Здрави/Controls	$\bar{x}$ 4,21 SD 0,23 n 23	3,87 0,88 23	4,22 1,42 23	1,28 0,64 23
p 1:2	>0,05 <0,10	<0,01	>0,05	<0,01
p 1:3	<0,001	<0,001	<0,025	<0,01
p 2:3	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05

**Таблица 2.** Кръвна захар, гликиран хемоглобин, общ холестерол и триглицериди при пациентите със захарен диабет тип 2 с хипертония.

**Table 2.** Blood glucose, HbA<sub>1c</sub>, total serum cholesterol and triglycerides in DM type 2 hypertensive patients.

Групи/Показатели Groups/Parameters		Кръвна захар Blood glucose mmol/l	HbA <sub>1c</sub> %	Общ холестерол Total serum cholesterol mmol/l	Триглицериди Triglycerides mmol/l
1. Захарен диабет тип 2 с хипертония/ DM type 2 hypertensive patients	$\bar{x}$	9,94	8,74	6,03	1,86
	SD	2,85	3,04	1,29	1,14
	n	32	33	33	33
2. Захарен диабет тип 2 без усложнения/ DM type 2 without complications	$\bar{x}$	10,18	7,11	4,96	1,22
	SD	1,9	2,01	1,21	0,38
	n	12	12	12	12
3. Здрави/Controls	$\bar{x}$	4,21	3,87	4,22	1,28
	SD	0,23	0,88	1,42	0,64
	n	23	23	23	23
p 1:2		>0,05	<0,05	=0,05	<0,01
p 1:3		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
p 2:3		<0,001	<0,001	>0,05	>0,05

**Таблица 3.** Показатели, характеризиращи пероксидирането на липидите, при пациентите със захарен диабет тип 2 с ретинопатия.

**Table 3.** Parameters characterizing peroxidated lipids in DM type 2 patients with retinopathy.

Групи/Показатели Groups/Parameters		ЛВП- холестерол HDL- cholesterol mmol/l	ЛНП- холестерол LDL- cholesterol mmol/l	Общи липидни прекиси Total serum lipid peroxides mmol/l	ЛП в ЛВП LP-HDL mmol/l	ЛП в ЛНП LP-LDL mmol/l
1. Захарен диабет тип 2 с ретинопатия/ DM type 2 with retinopathy	$\bar{x}$	1,37	3,73	2,60	1,37	1,42
	SD	0,83	2,60	0,99	0,82	0,64
	n	28	28	26	24	21
2. Захарен диабет тип 2 без усложнения/ DM type 2 without complications	$\bar{x}$	1,40	3,06	2,39	1,61	1,28
	SD	0,63	0,37	0,29	0,31	0,42
	n	12	12	12	12	12
3. Здрави/Controls	$\bar{x}$	1,58	2,21	2,32	1,32	1,09
	SD	1,71	0,95	0,32	0,32	0,57
	n	23	23	23	23	23
p 1:2		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p 1:3		>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05 <0,10
p 2:3		>0,05	<0,001	>0,05	<0,025	>0,05

**Таблица 4.** Показатели, характеризиращи пероксидирането на липидите, при пациентите със захарен диабет тип 2 с хипертония.

**Table 4.** Parameters characterizing peroxidated lipids in hypertensive DM type 2 patients.

Групи/Показатели Groups/Parameters		ЛВП- холестерол HDL- cholesterol mmol/l	ЛНП- холестерол LDL- cholesterol mmol/l	Общи липидни прекиси Total serum lipid peroxides mmol/l	ЛП в ЛВП LP-HDL mmol/l	ЛП в ЛНП LP-LDL mmol/l
1. Захарен диабет тип 2 с хипертония/ DM type 2 hypertensive patients	$\bar{x}$	1,22	3,99	3,44	1,47	1,56
	SD	0,74	1,12	1,19	0,63	0,62
	n	33	33	33	33	33
2. Захарен диабет тип 2 без хипертония/ DM type 2 without hypertension	$\bar{x}$	1,40	3,06	2,39	1,61	1,28
	SD	0,63	0,37	0,29	0,31	0,42
	n	12	12	12	12	12
3. Здрави/Controls	$\bar{x}$	1,58	2,21	2,32	1,32	1,09
	SD	1,71	0,95	0,32	0,32	0,57
	n	23	23	23	23	23
p 1:2		> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05
p 1:3		> 0,05 < 0,10	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,01
p 2:3		> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,025	> 0,05

**Таблица 5.** Процентни съотношения между холестерола в липидните прекиси при захарен диабет тип 2.

**Table 5.** Percentage ratios between lipid peroxides and lipid fraction values in type 2 DM patients.

Показатели/Усложнения Parameters/Complications	ЗД-2 с ретинопатия DM type 2 with retinopathy	ЗД-2 без усложнения DM type 2 without complications	Здрави Controls
Процент на ЛВП-хол от ОХ/ % of HDL-cholesterol from TChol	25,80	24,40	33,64
Процент на ЛНП-хол от ОХ/ % of LDL-cholesterol from TChol	74,20	75,60	66,35
Отношение ЛП серум/ОХ серум Ratio TSLP/TChol	0,48	0,48	0,53
Отношение ЛП в ЛВП/ЛВП-хол Ratio LP-HDL/HDL-Chol	1,00	1,14	0,83
Отношение ЛП в ЛНП/ЛНП-хол Ratio LP-LDL/LDL-Chol	0,38	0,41	0,51

със ЗД-2 с ретинопатия и при ЗД-2 с хипертония.

От таблици 3 и 4 се вижда, че ЛВП-хол е с най-висока стойност при здравите и с най-ниска – при болните с хипертония, но стойностите не се различават достоверно.

ЛНП-хол е значимо по-висок при болните с ретинопатия, както и при тези с хипертония, в сравнение със здравите лица, но не показва разлики с болните със ЗД-2 без усложнения. При

болните без усложнения ЛНП-хол е също достоверно по-висок от контролите.

Общите серумни липидни прекиси са достоверно по-високи при ЗД-2 с хипертония в сравнение със ЗД-2 без усложнения и при съпоставяне със здравите контроли. При ЗД-2 без усложнения и без хипертония те не показват разлики със здравите лица. При пациентите с ретинопатия средната стойност на ЛП е висока, но разликите с останалите групи са недостоверни.

**Таблица 6.** Процентни съотношения между холестерола в липидните прекиси при захарен диабет тип 2.  
**Table 6.** Percentage ratio between lipid peroxides and lipid fraction values in type 2 DM patients.

Показатели/Усложнения Parameters/Complications	ЗД-2 с хипертония DM type 2 with hypertension	ЗД-2 без усложнения DM type 2 without complications	Здрави Controls
Процент на ЛВП-хол от ОХ/ % of HDL-chol from TChol	21,60	24,40	33,64
Процент на ЛНП-хол от ОХ/ % of LDL-chol from TChol	78,54	75,60	66,35
Отношение ЛП серум/ОХ серум Ratio TSLP/TChol	0,57	0,48	0,53
Отношение ЛП в ЛВП/ЛВП-хол Ratio LP-HDL/HDL-Chol	1,20	1,14	0,83
Отношение ЛП в ЛНП/ЛНП-хол Ratio LP-LDL/LDL-Chol	0,39	0,41	0,51

ЛП в ЛВП са достоверно по-високи при ЗД-2 без усложнения в сравнение със здравите контроли, докато за ЗД-2 с ретинопатия, както и за ЗД-2 с хипертония, разликите със здравите лица са недостоверни.

ЛП в ЛНП не показват разлики между групите.

Процентните съотношения на показателите, характеризиращи пероксицираните липиди, са представени в таблици 5 и 6.

### ОБСЪЖДАНЕ

Търсенето на прецизни показатели, които характеризират рисковото състояние на организма на диабетно болните спрямо настъпване на усложнения на диабета, включително сърдечно-съдови заболявания, продължава.

Почти всеобщо е убеждението, че високите нива на общия холестерол и триглицеридите и ЛНП-хол допринасят за увреждане на съдовите стени в общата популация и при диабетно болни лица (4). При последните се намесват сериозно продължителната декомпенсация на диабета, пероксицирането на липидите и глюкозата, както и неензимното гликиране на белтъците и нуклеиновите киселини.

Ако се съди от нивата на ОХ, ТГ и ЛНП-хол, изследваните от нас диабетно болни лица с ретинопатия, както и тези с хипертония, биха могли да бъдат отнесени към лицата с нормален риск от възникване на сърдечно-съдови заболявания. Това състояние на липидната обмяна може би се дължи на комплексната терапия и гри-

жи за диабетно болните.

По-високите стойности на  $HbA_{1c}$  не се отклоняват драматично от прицелните нива при тези болни, но може да се отбележи, че стойностите са най-високи при пациентите с ретинопатия и при тези с хипертония, което вероятно е ефект на по-продължителното състояние на недобра компенсация.

В този план може да се отбележат близките до нормалните стойности на ЛВП-хол, което се вписва в една дискусия относно адекватността на провеждания режим на живот и терапия на изследваните пациенти (7).

При изследваните от нас пациенти със захарен диабет най-значително са повишени стойностите на ЛНП-хол при пациентите с хипертония, следвани от тези с ретинопатия. Известно е, че този показател се счита понастоящем за значително важен при формирането на патологични промени в съдовата стена. Доколкото в сравнение с пациентите със захарен диабет без усложнения тези стойности са по-високи, би могло да се предположи, че този фактор допринася в една по-голяма степен за формирането на хипертонията и ретинопатията при пациентите с диабет.

Общите ЛП са показател, който отразява нивото на всички пероксицирани липиди в серума. Най-висока стойност от всички изследвани от нас групи се наблюдава при пациентите с хипертония, при които наред с ЛНП-хол този показател може би има специално значение във формирането на съдовите промени при хипертониците, евентуално и при пациентите, при ко-

ито се развива ретинопатия (2, 8).

Пероксидираните липиди в ЛВП имат максимални стойности при диабетно болните без усложнения. Въз основа на нашите изследвания при здрави лица ние считаме, че ЛВП играят ролята на очистител на пероксидирани липиди от тъканите, които отнасят в черния дроб, за да се отстранят от организма чрез фецеса. В сравнение с контролите стойностите на изследваните от нас групи лица с диабет са по-високи, което може да отразява важната роля на ЛВП като очистител при пациентите с диабет, като при болните с диабет без усложнения тази стойност е най-висока.

В литературата (7) се обръща особено внимание на пероксидираните ЛНП като съществен фактор във формирането на съдовите атеросклеротични промени. Най-високи стойности на ЛП в ЛНП ние също намираме при болните с хипертония и ретинопатия и в този смисъл нашите данни са еднопосочни с литературните (2, 8). Може би тези пероксидирани продукти допринасят за специфичните изменения в съдовите стени, обуславящи развитието на хипертония и ретинопатия. Известно е, че ЛП притежават свободен електрон, който е агресивен и „съшива“ необратимо белтъчни молекули помежду им, а също атакува бази на нуклеиновите киселини, с което се утежнява биологичната функция на съдовата стена и тъканите.

Процентът на ЛВП-хол от ОХ е показател за преценка на състоянието на тези болни. При здравите лица той е 33,64%, а при ЗД-2 с ретинопатия е 25,80%, при ЗД-2 с хипертония е 21,60%, т. е. е с 1/3 по-нисък и при двете групи в сравнение със здравите контроли.

Доколкото се приема, че холестеролът в ЛВП се оценява като добър холестерол, той също е значително намален. Тъй като отношението ЛП-ЛВП към ЛВП-хол е 1,0 при ретинопатия и 1,20 при хипертония и е значително увеличено в сравнение със здравите контроли, където има стойност 0,83, би могло да се счита, че при изследваните пациенти холестеролът в ЛВП е предимно пероксидиран.

Процентът на ЛНП-хол от ОХ, който при здравите лица е 66,35%, нараства до 74,20% при пациентите с ретинопатия и до 78,54% при тези с хипертония. Отношението обаче на ЛП-ЛНП към ЛНП-хол, което е 0,51 при здравите, намалява на 0,38 при пациентите с ретинопатия и 0,39 при пациентите с хипертония. Би могло да се допусне, както бе отбелязано, че ЛВП транспортират активно пероксидирани продукти от периферните тъкани към черния дроб, докато ЛНП са по-инертна група, носят както пероксидирани, така и непероксидирани продукти, предимно в съдовите стени.

Възможно е в резултат на комплексното лечение на диабета ЛВП-хол да акцентира относително по-голям дял от пероксидираните продукти, което може да се отчете като положителен резултат, тъй като се отстраняват през гастро-интестиналния тракт. Натрупването на данни в това отношение в бъдеще може да внесе повече яснота в тези сложни отношения на ОХ и ЛВП-хол и ЛНП-хол и степента на наличието на пероксидирани продукти в тях.

Получените от нас данни се нуждаят от по-разширени изследвания в бъдеще, тъй като данните са изключително интересни.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Baynes, J. W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40, 1991, 405-412.
2. Lyon, T. J. Oxidised low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? *Diabetic Med*, 8, 1991, 411-419.
3. Marshal, S. M., D. Home. *The Diabetes Ann.*, 8, 1994, Elsevier, Amsterdam, London, NY, Tokio, 75-174.
4. Morrisett, J. D. The role of lipoprotein(a) in atherosclerosis. *Curr Atheroscl*, 3, 2000, 243-250.
5. Pryor, W. A., S. S. Godber. Oxidative stress status: an introduction. *Free Radic Med Biol*, 10, 1991, 173.
6. Oberley, L. W. Free radicals and diabetes. *Free Radic Med Biol*, 5, 1988, 113-124.
7. Sefeer, R. S., M. O. Coruel. The emerging role of HLD cholesterol: is it time to focus more energy on raising HDLipoproteins level? *Postgrad Med*, 2000, 108 (7), 87-90, 93-98.
8. Tan, K. C., V. H. Ai, W. S. Chow, M. T. Chan, L. Leong, K. S. Lam. Intence of low density lipoprotein (LDL) subfraction profile and LDL oxidation on endothelium – dependent and independent vasodilatations in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 31212-31216.
9. Testamarian, B., R. A. Chohen. Role of superoxide anion and endothelium in vasoconstriction of prostaglandin endoperoxidase. *Amer J Physiol*, 1992, 262, H1915-H1939.
10. Testfamariam, B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Med Biol*, 16, 1994, 3; 383-391.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Н. Овчарова  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология  
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. N. Ovcharova, MD  
Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

## Полово диференцирана модулация на метаболитните ефекти на диета, обогатена с фруктоза, при плъхове чрез предварително третиране с антиоксиданти

П. Андреева-Гатева, В. Орбецова

Централна клинична лаборатория и клинична липидология  
МБАЛ „Царица Йоанна“ – София

## Sex-Differentiated Modulation of Metabolic Effects in Rats Fed Fructose-Enriched Diet Through Antioxidant Pretreatment

P. Andreeva-Gateva, V. Orbetzova

Central Clinical Laboratory and Clinical Lipidology  
University Hospital „Tzaritza Joanna“ – Sofia

### Резюме

Третирането на плъхове с фруктоза е модел, който често се използва за наблюдаване на метаболитни промени, сходни с тези при инсулинова резистентност. Освен това при този модел се наблюдават редица отклонения в прооксидантна-антиоксидантната хомеостаза, които говорят за повишен оксидативен стрес, свързан с добавянето на фруктозата.

Целта на нашето изследване беше проучване на метаболитните ефекти на диета, обогатена с фруктоза, при плъхове, предварително третирани с антиоксидантна хранителна добавка, и без такова предварително третиране.

### Abstract

Fructose treatment of rats is a model frequently used in evaluating metabolic changes, similar to the ones in insulin resistance. Changes in prooxidant-antioxidant homeostasis are likewise observed in this experimental model, pointing to fructose induced increase in oxidative stress. It is the purpose of the study to assay the metabolic effects in fructose-fed rats with or without antioxidant pretreatment, using dietary supplementation.

The study covers 107 Wistar rats (55 female and 52 male). At the start of experimentation they were 5-month-old, divided up randomly into 4 groups, as follows: C - controls (16 male, 13 female),

Ние изследвахме 107 плъха линия Wistar (55 женски и 52 мъжки) на възраст 3 месеца в началото на експеримента, които разделихме на случаен принцип на 4 групи: С – контроли (16 мъжки и 13 женски), Z – третирани с антиоксидантната хранителна добавка ZellSchutz за 3 месеца (16 мъжки и 15 женски), F – третирани с фруктоза за 1 месец (10 мъжки и 12 женски), и ZF – на фона на 3-месечно третиране с антиоксидантната хранителна добавка беше добавена фруктоза през последния месец (10 мъжки и 15 женски).

Установихме полови разлики при третиране на плъховете с фруктоза – индукция на хипертриглицеридемия при мъжките и липса на такава индукция при женските плъхове. Установихме индукция на супероксид-дисмутазната активност в еритроцитите на женските плъхове в резултат от третирането с фруктоза.

Предварителното 3-месечно третиране на плъховете с антиоксидантната хранителна добавка модулира ефекта на фруктозата върху триглицеридемията при мъжките плъхове, а също така понижава индукцията на активността на супероксид-дисмутазата, предизвикана от фруктозата.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** фруктоза, плъхове, антиоксидантна добавка.

---

Храненето на плъхове с диета, обогатена на фруктоза, е добре известен модел за създаване на инсулинова резистентност (1). Най-често наблюдаваните промени при една такава диета са: индукция на хипертриглицеридемия, инсулинова резистентност и артериална хипертония. Индукция на хипергликемия не винаги се наблюдава и вероятно зависи от количеството добавена фруктоза, както и от генетичните особености на използвания щам плъхове. Фруктозата в диетата индуцира инсулинова резистентност при плъхове, действайки главно върху черния дроб и в по-малка степен – върху мастната тъкан. Tobey et al. (2) установяват, че фруктозата способства за потискане на глюкокиназната ак-

Z - treated with antioxidant dietary supplementation ZellSchutz for 5 months (16 male, 15 female), F - fructose supplemented during the last month of experimentation (10 male, 12 female) and ZF - treated over three months with antioxidant dietary supplementation, with fructose added in the last month (10 male, 15 female).

In fructose treated rats are observed sex-related differences -hypertriglyceridemia induction in male rats, and lack of induction in female ones. Induction of superoxide dismutase activity in erythrocytes of female rats as the result of fructose treatment is also noted.

Preliminary 5-month treatment with antioxidant dietary supplementation in rats modulates the fructose effect on triglyceridemia in male rats, and decreases fructose induced superoxide dismutase activity.

---

**KEY WORDS:** fructose, rats, antioxidant supplementation.

---

тивност, повишаване на глюкозо-6-фосфатазната активност, потискане на инсулин-индуцираното инхибиране на глюкозо-6-фосфатазата и на фруктозо-1,6-бисфосфатазата, което води до намалено навлизане на глюкоза в чернодробните клетки и намалена синтеза на гликоген. Освен това се усилва гликогенолизата и глюконеогенезата и се модифицират ефектите на инсулина върху глюкозния метаболизъм.

Патогенетичните събития при инсулиновата резистентност отчасти могат да се свържат с повишен оксидативен стрес (3). Този въпрос при плъхове, третирани с фруктоза, напоследък се проучва от Kamata и Yamashita (4).

Изследването на антиоксидантната ен-

зимна активност може да бъде полезен индикатор за наличие на оксидативен стрес. В зависимост от продължителността на пренапрежение в прооксидантна-антиоксидантната хомеостаза може да се очаква едно начално повишаване на антиоксидантната ензимна активност, последвано от декомпенсиране на защитните механизми. Кислород-съдържащите свободни радикали директно участват в генната регулация на антиоксидантната защита (5). Най-често изследваните антиоксидантни ензими са супероксид-дисмутаза (СОД) и глутатион-пероксидаза (ГПО).

Faure et al. (1) наблюдават подобрена антиоксидантна защита и подобрена инсулинова чувствителност при плъхове, хранени с диета, богата на фруктоза, след като добавят витамин Е към диетата. Проучванията с добавяне на антиоксиданти към диетата на хора (6) показват, че витамин Е във фармакологични дози намалява оксидативния стрес и подобрява инсулиновото действие както при диабетици, така и при здрави. Въпреки многобройните проучвания в тази насока обаче резултатите от прилагане на антиоксидантни хранителни добавки не оказват същия безспорно благоприятен ефект върху метаболизма, както при обогатяване на диетата с плодове и зеленчуци (7, 8).

**Целта** на нашето проучване беше да се изследват ефектите на 3-месечно третиране с антиоксидантната хранителна добавка върху метаболизма и антиоксидантната ензимна активност на плъхове, третирани с фруктоза.

## ДИЗАЙН НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Използвани са 107 плъха линия Wistar на възраст 3 месеца при започването на експеримента, от които 55 женски и 52 мъжки с начално тегло съответно  $168,00 \pm 31,26$  g и  $215,69 \pm 68,34$  g. Животните бяха разделени на случаен принцип по 5 от един пол в клетка и отглеждани във вивариум с дневна осветеност 12 часа. След 2-седмичен адаптационен период отново на случаен принцип бяха разпределени в 4 групи, както следва:

Група С – контрола (16 мъжки и 13 женски);

Група Z – 16 мъжки и 15 женски, третирани с антиоксидантната хранителна добавка за

3 месеца, поставяна ежедневно във водата за пиене;

Група F – 10 мъжки и 12 женски, третирани с фруктоза през последния месец от експеримента с доза 5g/g тегло, прибавяна ежедневно във водата за пиене. Третирането на тази група се осъществи за 1 месец в последния месец на експеримента;

Група ZF – 10 мъжки и 15 женски, третирани с антиоксидантната хранителна добавка за 3 месеца, като в последния месец от експеримента беше добавяна фруктоза в посочената по-горе доза.

Използвахме хранителната добавка ZellSchutz (P. M. Internationa, Германия) поради широкото ѝ разпространение у нас, както и поради факта, че съдържа четирите антиоксиданта, които официално са признати за такива – витамини Е и С, бета-каротен и селен (9). ZellSchutz представлява гранулирана хранителна добавка, предназначена за перорално приемане след разтваряне с вода. Сто грама от нея съдържат 60 mg витамин Е в мицелизирана форма, 375 mg витамин С, 37,5 mg бета-каротен, 200 µg селен, 90,8 g въглехидрати (захароза), 1584 KJ (373 Kcal). Използвахме дневна доза 428 mg/kg, която е еквивалентна на препоръчаната от производителя за приемане от хора.

Теглото на третираните плъхове се измерваше на всеки 2 седмици с цел корекция на дозите. Изследванията се провеждаха през есенно-зимния сезон. В края на третия месец метаболитните и антиоксидантните показатели на животните бяха изследвани в кръв, взета чрез кардиопункция под лека етерна наркоза, с бъртфлайка. Този метод се използва и от други автори при подобна опитна постановка (1, 10). Кръвта се събираше във вакутейнери (Beckton Dickinson) с EDTA – за кръвни картини, с херпарин – за биохимичните изследвания и за определяне на антиоксидантната ензимна активност.

## МЕТОДИ

Биохимичните показатели изследвахме още същия ден с биохимичен анализатор Hitachi 704. В плазма бяха изследвани: глюкоза (GOD-PAP метод), общ холестерол (Chod-PAP метод), триглицериди (GPO-PAP метод) и белтък (Биуре-

тов метод) с реактиви на Biosystem (Испания). СОД в еритроцитите и ГПО в цялостна кръв бяха определяни в серия след замразяване при  $-20^{\circ}\text{C}$  с реактивите на Randox (Великобритания), при фактор на разреждане съответно 200 и 61.

Хемоглобинът се определи с хематологичен анализатор CellDyn3500 – ветеринарна програма за плъхове, и резултатът му беше използван за изразяване на ензимната активност на грам хемоглобин.

**Статистика.** Проверяхахме резултатите за нормалност на разпределението и при липса на такава са трансформирани логаритмично. Провеждахме анализ на вариациите (ANOVA/MANOVA) и в случай на статистически значима разлика извършвахме post hoc анализ с теста на Tukey за нееднакви по големина изследвани групи. По отношение на теглото на животните в началото и в края на експеримента използвахме анализ на повторните измервания (repeated measure within SS) – MANOVA. Възприехме ниво на значимост  $p < 0,05$  (two-tailed).

## РЕЗУЛТАТИ

Както можеше да се очаква, теглото на мъжките плъхове е статистически значимо по-високо от това на женските за всички групи и в началото, и в края на експеримента. Не се установи статистически значима разлика между животните от различните групи след стандартизиране по фактора пол, т. е. различният начин на третиране в този експеримент не води до драстични промени в теглото (таблица 1).

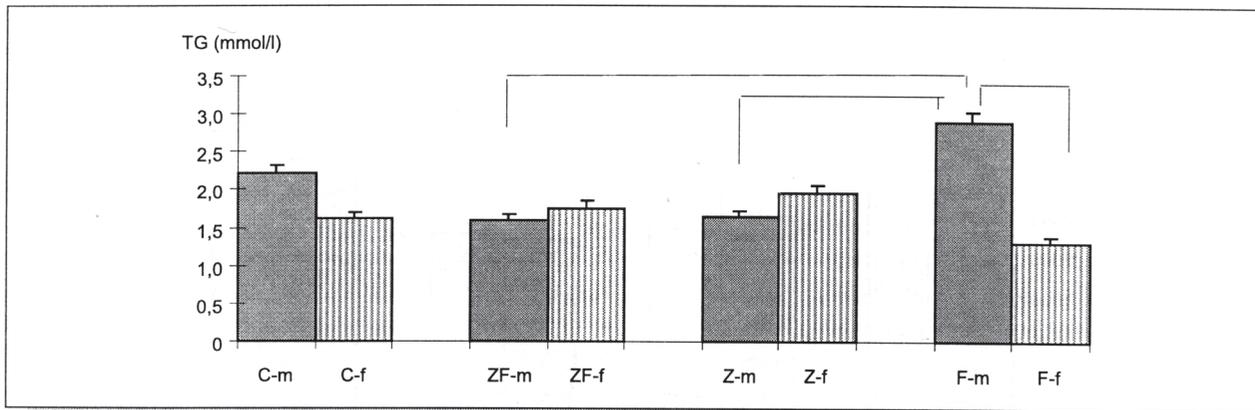
Гликемията, протеинемията и холестеролемията не показват повлияване вследствие на приложените от нас начини на третиране (таблица 1).

От проучените метаболитни параметри статистически значими разлики се установиха за триглицеридите във F-групата с мъжки животни спрямо Z- и ZF-групите с мъжки животни (фиг. 1). Мъжките плъхове, третирани с фруктоза, показа статистически значимо по-високи нива на триглицеридите в серума, отколкото женските

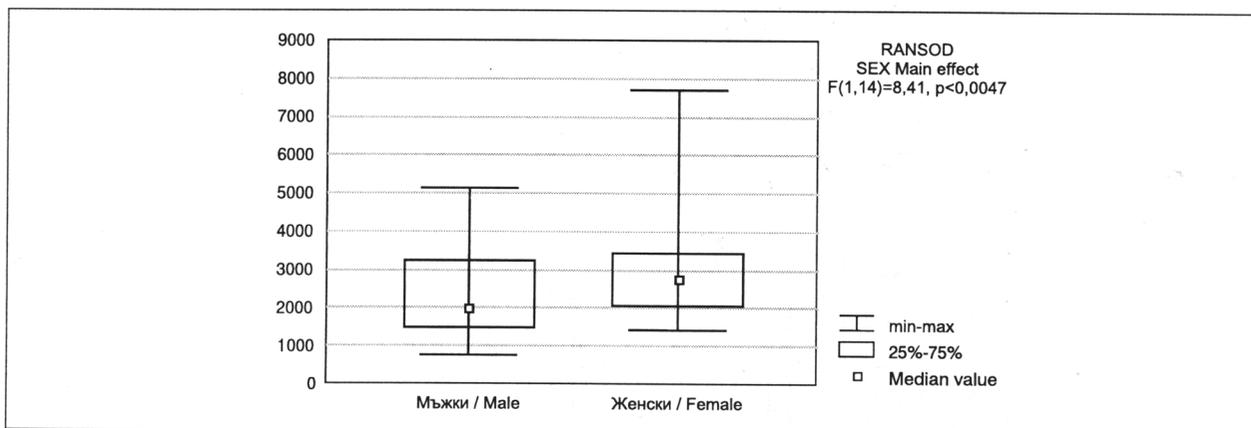
**Таблица 1.** Тегло и метаболитни показатели на плъховете, включени в експеримента.  $\bar{x}$  – средна стойност, SD – стандартно отклонение, SEM – стандартна грешка на средната.

**Table 1.** Weight and metabolic parameters of rats, included in the experiment.  $\bar{x}$  – mean value, SD – standard deviation, SEM – standard error of mean.

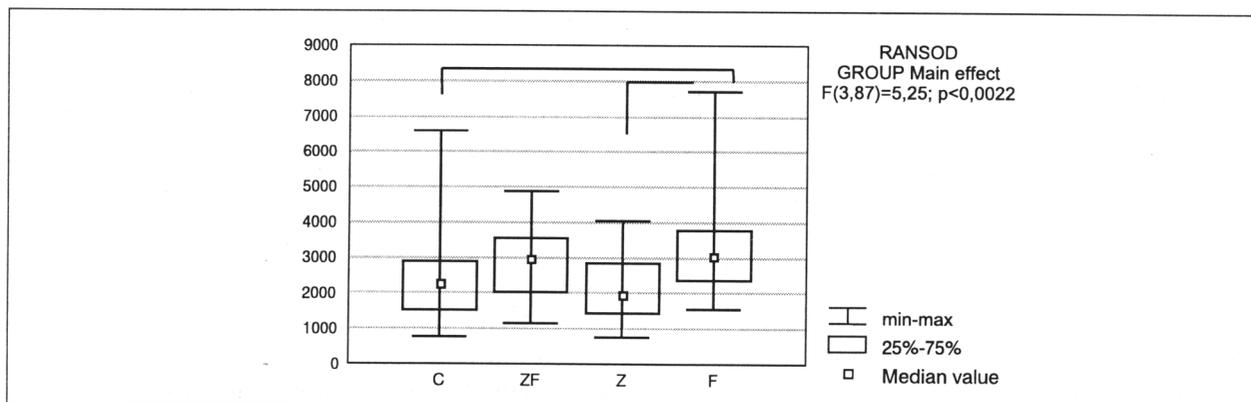
Група-пол Group-gender	Тегло в началото Weight at the start g $\bar{x} \pm \text{SD}$	Тегло след 3 месеца Weight after 3 months g $\bar{x} \pm \text{SD}$	Глюкоза Glucose mmol/l $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Общ холестерол Total cholesterol mmol/l $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Триглицериди Triglycerides mmol/l $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Протеин Protein g/l $\bar{x} \pm \text{SEM}$	СОД SOD U/g Hb $\bar{x} \pm \text{SEM}$	ГПО GPX U/g Hb $\bar{x} \pm \text{SEM}$
C-мъжки/male n = 16	250,67 $\pm 37,70$	354,64 $\pm 46,22$	13,36 $\pm 1,86$	1,47 $\pm 0,08$	2,21 $\pm 0,21$	80,08 $\pm 3,62$	1875,61 $\pm 306,69$	586,24 $\pm 63,28$
C-женски/female n = 13	157,31 $\pm 42,70$	253,85 $\pm 19,81$	12,03 $\pm 2,30$	1,97 $\pm 0,19$	1,62 $\pm 0,17$	66,54 $\pm 3,71$	3010,07 $\pm 491,73$	322,20 $\pm 47,90$
ZF-мъжки/male n = 10	229,00 $\pm 18,53$	304,50 $\pm 23,74$	7,74 $\pm 1,79$	1,87 $\pm 0,22$	1,59 $\pm 0,20$	64,78 $\pm 5,34$	2442,81 $\pm 345,56$	342,85 $\pm 60,20$
ZF-женски/female n = 15	162,67 $\pm 23,52$	243,33 $\pm 17,80$	13,00 $\pm 1,61$	2,02 $\pm 0,21$	1,76 $\pm 0,20$	77,75 $\pm 3,40$	3200,75 $\pm 272,75$	534,64 $\pm 53,64$
Z-мъжки/male n = 16	228,44 $\pm 66,17$	349,06 $\pm 27,34$	11,34 $\pm 2,13$	1,80 $\pm 0,10$	1,65 $\pm 0,21$	79,03 $\pm 3,24$	2169,21 $\pm 276,76$	474,61 $\pm 66,77$
Z-женски/female n = 15	181,33 $\pm 33,30$	247,00 $\pm 18,88$	15,00 $\pm 1,77$	1,86 $\pm 0,16$	1,96 $\pm 0,19$	77,01 $\pm 2,63$	2231,93 $\pm 222,43$	534,25 $\pm 49,63$
F-мъжки/male n = 10	229,50 $\pm 72,13$	362,78 $\pm 30,32$	10,93 $\pm 1,59$	1,42 $\pm 0,04$	2,89 $\pm 0,34$	72,19 $\pm 3,96$	3134,65 $\pm 353,73$	519,65 $\pm 61,86$
F-женски/female n = 12	169,58 $\pm 16,58$	218,33 $\pm 16,56$	14,72 $\pm 2,09$	1,74 $\pm 0,17$	1,31 $\pm 0,16$	71,28 $\pm 1,98$	3473,10 $\pm 434,69$	342,33 $\pm 54,22$



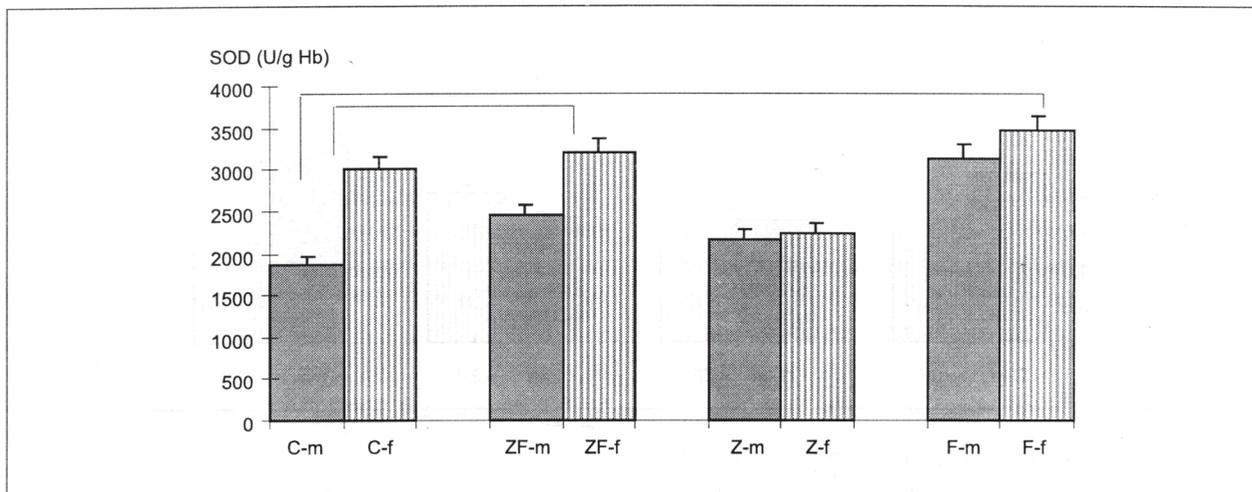
**Фиг. 1.** Триглицериди (TG) при третирани по различен начин пълхове.  
**Fig. 1.** Triglycerides in rats undergoing different treatment.



**Фиг. 2.** Полови разлики в супероксид-дисумутазната активност (Ransod). Данните са представени с медианата (median value), най-голямата и най-малката стойност (min-max) и интервала между 25 % и 75 %.  
**Fig. 2.** Sex related differences in superoxide dismutase activity (Ransod). Data are presented as median, minimal and maximal value and 25–75 % interval.

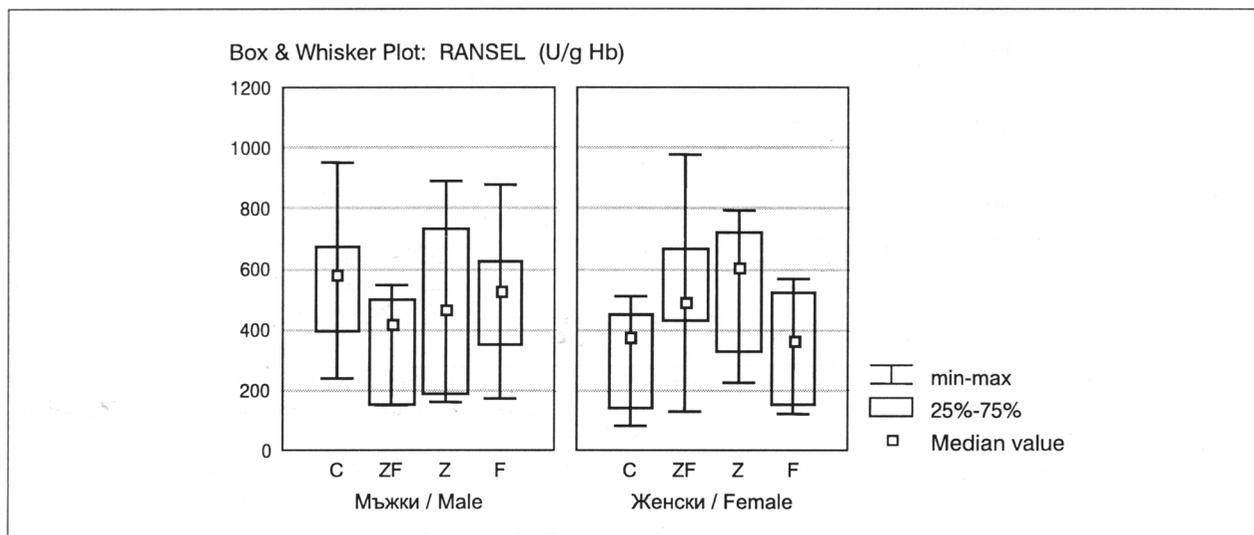


**Фиг. 3.** Супероксид-дисумутазна активност (Ransod) при третирани по различен начин пълхове. Данните са представени с медианата (median value), най-голямата и най-малката стойност (min-max) и интервала между 25 % и 75 %.  
**Fig. 3.** Superoxide dismutase activity (Ransod) in rats treated in a different way. Data are presented as median, minimal and maximal value and 25–75 % interval.



**Фиг. 4.** СОД активност при третираны по различен начин плъхове.

**Fig. 4.** SOD activity in rats undergoing different treatment.



**Фиг. 5.** Глутатион пероксидазна активност (Ransel) при плъхове, към чиято диета е прибавена фруктоза и/или антиоксиданти. Данните са представени с медианата (median value), най-голямата и най-малката стойност (min-max) и интервала между 25% и 75%.

**Fig. 5.** Glutathione peroxidase activity (Ransel) in rats supplemented with fructose and/or antioxidants. Data are presented as median, minimal and maximal value and 25–75% interval.

плъхове, третираны с фруктоза. Добавянето на ZellSchutz в диетата на мъжките плъхове се съпровожда с понижаване на триглицеридите (Z- и ZF-групите на мъжките животни). Вътре в групите C, Z и ZF не се установи полова разлика по отношение на триглицеридемията.

СОД активността при женските плъхове показва статистически значимо по-високи стойности (фиг. 2). Групите, третираны с фруктоза, показаха тенденция към по-висока СОД активност, като в ZF-групите активността е по-ниска, отколкото във F-групите (фиг. 3).

След включване в статистическия модел на двата фактора – пол и групов принадлежност, статистически значима разлика се установи между мъжките контроли и женските пълхове от F-групата и между мъжките контроли и женските пълхове от ZF-групата, което подсказва, че действието на двата фактора – пол и групов принадлежност, взаимно се модифицират (фиг. 4).

ГПО активност не показва статистически значими разлики между нетретираните и третирани по различен начин мъжки и женски животни от четирите групи, макар при третирани със ZellSchutz да се наблюдава известно повишаване на активността, което вероятно се дължи на допълнителния внос на селен (фиг. 5).

## ДИСКУСИЯ

Ние установихме полово диференцирани ефекти при третиране на пълхове с фруктоза – индукция на хипертриглицеридемия при мъжки пълхове и липса на индукция при женски пълхове. Това подсказва, че при мъжки пълхове, третирани с фруктоза, вероятно би могло да се очаква и развитие на инсулинова резистентност, както това се установява от други автори, провеждащи подобни на нашия експеримент (1, 2), без да имаме неоспорими доказателства, тъй като не сме определяли нивото на инсулина.

Гликемията при всички животни показва над характерните за вида стойности (същите, както при хора) и вероятно може да се приеме, че се отнася за характеристика на щамата животни, включен в експеримента. По-високите стойности могат да се дължат и на продължителната хиподинамия на животните или на стреса от продължителното им съжителство в сравнително тясното пространство. Не се отбелязва обаче разлика между третирани по различен начин групи, което подсказва, че използваната доза на фруктозата не е толкова голяма, че да предизвика допълнително повишаване на гликемията. Тримесечното третиране с хранителната добавка ZellSchutz също не промени статистически значимо гликемията при пълховете.

Протеинемията и холестеролемията са в границите на характерните за вида и не показват повлияване вследствие на приложените от нас начини на третиране.

Тези наши резултати съвпадат с получени при подобни експерименти от други автори (1).

Нашият експеримент показва, че третирането на пълховете с фруктоза индуцира СОД активността. Най-вероятно това би могло да се обясни с активиране на супероксид-дисмутазния ген под влияние на чувствителни към водороден перекис елементи в генома на пълховете, както това беше доказано наскоро от Yoo et al. (11).

Ние установихме полово диференцирано повлияване на СОД активността в резултат на третирането с фруктоза при женските пълхове. Предварителното третиране на пълховете с антиоксидантната хранителна добавка е свързано с по-ниска степен на индукция на СОД след включване на фруктоза в диетата (ZF-групата).

Нашите резултати показаха, че ГПО активност не се повлиява статистически значимо от различните начини на третиране. Промени биха могли да се очакват поради две вероятни причини – повишен оксидативен стрес в резултат от фруктозното третиране и вноса на селен с хранителната добавка, който е необходим за синтеза на ГПО. Следователно, от една страна, може да се заключи, че степента на индукция на оксидативен стрес при нашия експеримент не е толкова голяма, че да се отрази върху активността на ГПО. От друга страна, вносът на селен с хранителната добавка не причинява повишена синтеза на ензима. Lei et al. (12) и Yeh et al. (13) изследват регулаторните ефекти на добавянето на селен към диетата на пълхове и показват наличие на плато на кривата доза-отговор при достигане на определено критично ниво на селенемията. С други думи, след достигането на критичното ниво на концентрация на селен в организма не се наблюдава повишаване на синтеза на селен-съдържащите ензими. Това вероятно обяснява и нашите резултати.

Резултатите от нашия експеримент имат не само теоретично, но и практическо значение, що се отнася до ролята на храненето като профилактичен фактор при диабета. Наскоро Perticone et al. (14) доказаха, че ендотелната дисфункция при болни със затлъстяване и инсулинова резистентност се опосредства от оксидативен стрес, който може да бъде намален чрез прилагане на супрафизиологични дози витамин С.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдавани са полово диференцирани разлики върху триглицеридемията и СОД активността в резултат от добавянето на фруктоза с диетата – индукция на хипертриглицеридемия при мъжките плъхове и ин-

дукция на СОД активността при женските плъхове.

Предварителното третиране с антиоксидантна хранителна добавка, съдържаща витамини С и Е, бета-каротен и селен, модулира ефекта на фруктозата, както върху триглицеридемията, така и върху СОД активността.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Faure, P., E. Rossini, J. L. Lafond, M. J. Richar, A. Favier, S. Halimi. Vitamin E improves the free radical system potential and insulin-sensitivity of rats fed with high fructose diets. *J Nutr*, 1997, 123, 103-107.
2. Tobey, T. A., C. E. Mondon, I. Zavaroni, G. M. Reaven. Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. *Metabolism*, 1982, 31, 608-612.
3. Ceriello, A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, 2000, 49, suppl. 1, 27-29.
4. Kamata, K., K. Yamashita. Insulin resistance and impaired endothelium-dependent renal vasodilatation in fructose-fed hypertensive rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1999, 103, 195-210.
5. Barouki, R. La cellule stressée. *Med Sci*, 1999, 15, 1359-1361.
6. Paolisso, G., A. D'Amore, D. Guigliano et al. Pharmacological doses of vitamin E improve insulin action in healthy and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr*, 1993, 57, 650-656.
7. Kushi, L. H. Vitamin E and heart disease: a case study. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69 (suppl), 1322S-1329S.
8. Carr, A. C., B. Frei. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69, 1086-1107.
9. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. Public Law 103-417, 25. Codified at 42 USC 287C-11, October 1994.
10. Aragno, M, E. Brignardello, E. Tamagno, V. Gatto, O. Danni, G. Boccuzzi. Dehydroepiandrosterone administration prevents the oxidative damage induced by acute hyperglycemia in rats. *J Endocrin*, 1997, 155, 233-240.
11. Yoo, H. Y., M. S. Chang, H. M. Rho. The activa-

tion of the rat copper/zinc superoxide dismutase gene by hydrogen peroxide through the hydrogen peroxide-responsive element and by paraquat and heat shock through the same heat shock element. *J Biol Chem*, 1999, 274, 23887-23892.

12. Lei, X. G., J. K. Evenson, K. M. Thompson, R. A. Sunde. Glutathione peroxidase and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase are differentially regulated in rats by dietary Se. *J Nutr*, 1995, 125, 1438-1446.

13. Yeh, J.-Y., S. C. Vendeland, Gu Qiu-ping, J. A. Butler, B.-R. Ou, D. Philip. Whanger. Dietary Selenium Increases Selenoprotein W Levels in Rat Tissues. *J Nutr*, 1997, 127, 2165-2172.

14. Perticone, F., R. Ceravolo, M. Candigliota, G. Ventura, S. Iacopino, F. Sinopoli, P. L. Mattioli. Obesity and Body Fat Distribution Induce Endothelial Dysfunction by Oxidative Stress; Protective Effect of Vitamin C. *Diabetes*, 2001, 50, 159-165.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

П. Андреева-Гатева  
Централна клинична лаборатория  
и клинична липидология  
МБАЛ „Царица Йоанна“  
e-mail: nicolina@sun.medun.acad.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

P. Andreeva-Gateva  
Central Clinical Laboratory  
and Clinical Lipidology  
University Hospital „Tzaritza Joanna“  
e-mail: nicolina@sun.medun.acad.bg

*Уважаеми колеги,  
Представяме ви програмата на курсовете за следдипломна квалификация, които ще се проведат на базата на Специализираната болница по ендокринология, нефрология и геронтология (СБАЛЕНГ ЕАД) "Акад. Иван Пенчев" през 2002 г. Включени са всички основни раздели на ендокринологията, нефрологията и геронтологията, както и някои по-специализирани въпроси. Надяваме се, че предложените теми ще ви заинтересуват. Ще се радваме на вашето участие в курсовете.*

*Клиничен център по ендокринология и геронтология  
Ръководител: Доц. С. Захаријева*

## Курс № 2121 „Клинична невроендокринология“

*Тематичен курс за ендокринологи, неврохирурги, педиатри, общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 3 дни.

**Начало** – 18. 02. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Д-р Анелия Томова

**Тематика:** Невроендокринологията е съществен дял на ендокринологията както в практически, така и в теоретичен аспект. Целта на курса е да запознае практикуващите лекари с основните насоки на регулацията на хормоналните системи, както и с практическите въпроси на съвременната диагностика, лечение и прогноза на невроендокринните заболявания.

**Лектори:** Доц. С. Захаријева, доц. Ф. Куманов, д-р И. Атанасова, д-р А. Томова

## Курс № 2122 „Ендокринни хипертонии“

*Тематичен курс за ендокринологи, педиатри, терапевти, кардиолози, специалисти по обща медицина.*

**Продължителност** – 3 дни.

**Начало** – 25. 02. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Сабина Захаријева

**Тематика:** В курса ще се разгледат основните проблеми, свързани с артериалната хипертония от ендокринен произход – класификация, етиология, патогенеза, клинични прояви, лечение и прогноза. Ще бъде обърнато внимание на особеностите на артериалната хипертония при синдрома на Кушинг, първичния алдостеронизъм, феохромоцитомата, акромегалията, захарния диабет, заболяванията на щитовидната жлеза. Ще бъдат демонстрирани подходящи клинични случаи.

**Лектори:** Доц. С. Захаријева, проф. Д. Коев, проф. Б. Лозанов, доц. Ф. Куманов, доц. Г. Кирилов, д-р М. Орбецова

## Курс № 1024 „Ендокринно-обменни заболявания“

*Профилен курс за ендокринологи без призната специалност, терапевти и педиатри, специализиращи ендокринология.*

**Продължителност** – 45 дни.

**Начало** – 4. 03. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Сабина Захаријева

**Тематика:** В курса са включени основни въпроси по всички раздели на клиничната и фундаменталната ендокринология.

**Лектори:** Хабилитирани и нехабилитирани преподаватели от клиничните и лабораторните звена на КЦЕГ/СБАЛЕНГ

## Курс № 2123 „Геронтология и гериатрия“

*Тематичен курс за общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 29. 04. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Любомир Томов

**Тематика:** Актуални проблеми на гериатричната медицина. Целта е да се запознаят общопрактикуващите лекари с основните направления и проблеми при медицинското и социалното обслужване на хората от третата възраст. С това ще се съдейства за по-доброто изпълнение на задължителната програма, произтичаща от рамковия договор с НЗОК „Грижа за възрастните хора“.

**Лектори:** Водещи републикански специалисти по вътрешни болести, обща медицина, неврология, психиатрия и медико-социална геронтология.

## Курс № 2124 „Хирургия на щитовидната жлеза“

*Тематичен курс за ендокринологи, хирурги и общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 12 дни.

**Начало** – 13. 05. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Тодор Тодоров

**Тематика:** Целта на курса е да се запознаят ендокринолозите, хирурзите и общопрактикуващите лекари със съвременните проблеми на тиреоидната патология – методи за диагностика, показания за оперативно лечение, методи за хирургическа намеса при патология на щитовидната жлеза, постоперативно проследяване и рехабилитация на оперираните болни. Особено внимание се обръща на злокачествените заболявания на тиреоидеята с оглед нарастващото медицинско и социално значение на проблема.

**Лектори:** Проф. И. Мендизов, доц. Т. Тодоров, доц. Т. Сечанов

#### **Курс № 2125 „Вторична хипертония от ендокринологичен и бъбречен произход“**

*Тематичен курс за ендокринологи, интернисти, нефролози, кардиолози, педиатри и интернисти.*

**Продължителност** – 1 ден.

**Начало** – 25. 05. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Д-р Маргарита Бънкова

**Тематика:** В заниманията на курса ще се обсъдят патогенетичните механизми при реновазална и ренопаренхимна хипертония, диференциална диагноза на хипертонията от бъбречен произход и адекватното лечение на този симптом.

Ще се обсъди въпросът и за исхемичната болест на бъбрека.

**Лектори:** Проф. И. Тишков, доц. Д. Николов, доц. Б. Делийска, д-р М. Бънкова, д-р И. Калудина

#### **Курс № 2126 „Съвременни проблеми на тиреоидната патология“**

*Тематичен курс за ендокринологи, педиатри, интернисти и общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 27. 05. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Боян Лозанов

**Тематика:** Фактори на струмигенезата и йоддефицитните заболявания. Съвременни методи в тиреоидната диагностика. Сърдечно-съдови проблеми в тиреодологията. Злокачествени тумори на щитовидната жлеза. Клинико-диагностичните и лечебни подходи при АТЗ и тиреоидния карцином. ТАО-съвременни аспекти и решения. Щитовидна жлеза и бременност. Патоморфология на тиреоидните заболявания и възможности на цитодиагностиката.

**Лектори:** Проф. Б. Лозанов, доц. А. -М. Борисова, д-р Р. Ковачева, д-р А. Сарафова, д-р Рал. Иванова, д-р И. Атанасова, проф. Г. Дашев, доц. Г. Кирилов, д-р С. Хубавешки, д-р Рад. Иванова

#### **Курс № 2128 „Ендокринология на критичните състояния в онтогенезата – пубертет, климактериум“**

*Тематичен курс за ендокринологи, педиатри, гинеколози, общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 3. 06. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Филип Куманов

**Тематика:** Проследяват се ендокринните проблеми при двата пола в хода на нормалното развитие – през пубертета и климактериума. Анализира се съвременното становище за климактероподобно състояние при мъжа и доколко понятието андропауза е подходящо за прехода между зряла и старческа възраст при мъжа. Обсъждат се причините и се представят схеми за диагнозата и лечението на отклоненията от нормалния пубертет: преждевременен, късен, задържан пубертет. Най-типичните нарушения в хода на климактериума и техните причини също е отделено внимание.

**Лектори:** Доц. С. Захаријева, доц. Ф. Куманов, д-р А. Томова, д-р Н. Генев

#### **Курс № 2129 „Основни проблеми на захарния диабет“**

*Тематичен курс за общопрактикуващи лекари и интернисти.*

**Продължителност** – 12 дни.

**Начало** – 10. 06. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Драгомир Коев

**Тематика:** Ще бъдат разгледани съвременните стандарти за диагноза и контрол на захарния диабет, основните диабетни усложнения и терапевтичния подход с интензифицирано инсулиново лечение. Ще се обърне особено внимание на методите на диабетния контрол и диспансерното наблюдение на болните.

**Лектори:** Проф. Д. Коев, проф. Г. Дашев, проф. Л. Дянков, доц. Н. Овчарова, д-р Ц. Танкова, д-р П. Каменова, д-р К. Тодоров, проф. П. Ангелова, доц. Ф. Куманов

#### **Курс № 2130 „Практическа диабетология“**

*Тематичен курс за общопрактикуващи лекари и интернисти.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 24. 06. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Драгомир Коев

**Тематика:** В курса ще се застъпят практическите въпроси по диагнозата, контрола, лечението и обучението на болните от захарен диабет. Ще се разгледат възможностите на диабетните усложнения. Ще се обърне внимание на самоконтрола на болните и ро-

лята на диспансерното наблюдение в лечението на диабета.

**Лектори:** Проф. Д. Коев, проф. Г. Дашев, доц. Н. Овчарова, проф. П. Ангелова, д-р Ц. Танкова, д-р П. Каменова, д-р К. Тодоров

#### **Курс № 2131 „Клинико-лабораторни констелации в диагностиката на ендокринните заболявания“**

*Тематичен курс за ендокринолози, педиатри, интернисти, лични лекари, лабораторни лекари и др.*

**Продължителност** – 3 дни.

**Начало** – 2. 10. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Павлина Ангелова-Гатева

**Тематика:** Разглеждат се специфичните изисквания към вземане, получаване на материал за изследване, аналитична коректност и надежност, регистрация и предоставяне на информация, интерпретация на получените резултати.

- Представят се алгоритмите на диагностиката и констелациите от показатели, необходими за откриването на ендокринните заболявания, контрол на провежданото лечение, проследяване след основния лечебен процес.

- Разглеждат се диференциално-диагностичните възможности на показателите, зависимостта им от стадия на заболяването, съпътстващите усложнения на основното и други заболявания.

**Лектори:** Проф. П. Ангелова, проф. Д. Коев, проф. Б. Лозанов, доц. С. Захаријева, доц. Н. Овчарова, доц. А.-М. Борисова, доц. Ф. Куманов, д-р Л. Давковска

#### **Курс № 1026 „Заболявания на щитовидната и паращитовидната жлеза“**

*Профилен курс за специализиращи по ендокринология.*

**Продължителност** – 12 дни.

**Начало** – 7. 10. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Боян Лозанов

**Тематика:** Физиология и патофизиология на щитовидната жлеза, тиреотоксикоза, хипотиреоидизъм, тиреоидити, йоддефицитни заболявания, тумори на щитовидната жлеза, съвременни подходи в диагностиката и лечението на тиреоидните заболявания, тиреоид-асоциирани синдроми и усложнения. Регулация на калциево-фосфорната обмяна, функционално изследване на паращитовидните жлези, хиперпаратиреоидизъм и хипопаратиреоидизъм, хиперкалциемични състояния, остеопороза.

**Лектори:** Проф. Б. Лозанов, доц. А.-М. Борисова, проф. Г. Дашев, д-р Р. Ковачева, д-р Р. Иванова,

д-р А. Сарафова, доц. Г. Кирилов, д-р И. Атанасова, д-р С. Хубавешки

#### **Курс № 2133 „Особености на заместително лечение на терминалната хронична бъбречна недостатъчност (ТХБН) при диабетно болни – перитонеална диализа, хемодиализа и бъбречна недостатъчност“**

*Тематичен курс за ендокринолози, интернисти, нефролози, общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 21. 10. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Д-р Маргарита Бънкова

**Тематика:** По време на курса ще се обсъдят въпроси за калциево-фосфорна обмяна и нарушенията ѝ при бъбречна недостатъчност, анемията и лечението ѝ при пациенти с ХБН в преддиализен стадий. Специално внимание ще се отдели на диетата на болни с бъбречна недостатъчност.

**Лектори:** Проф. И. Тишков, доц. Д. Николов, доц. Б. Делийска, д-р М. Бънкова, д-р Н. Добрева, д-р И. Калудина, д-р А. Недялков, д-р В. Лазаров, д-р А. Рапонджиева, д-р В. Шурлиев

#### **Курс № 2134 „Ултразвукова диагностика в ендокринологията“**

*Тематичен курс за ендокринолози, лекари, специализиращи ендокринология, специалисти педиатри-ендокринолози.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 21. 10. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Д-р Русанка Ковачева

**Тематика:** Методология на ултразвуковото изследване. Ехография на абдоминално разположени ендокринни жлези. Ехография на повърхностно разположени ендокринни жлези. Основна ехографска симптоматика при заболяванията на щитовидната жлеза. Диференциална диагноза на доброкачествените и злокачествените образувания. Ехография на шийни лимфни възли. Ехография на паращитовидни жлези. Екстратиреоидни формации в шията. Място на ехографията в диагностичния план.

**Лектори:** Д-р Р. Ковачева, д-р Н. Кънев, д-р Р. Иванова, д-р А. Сарафова, проф. Б. Лозанов, проф. Г. Дашев

#### **Курс № 2135 „Диабет и диабетна нефропатия“**

*Тематичен курс за общопрактикуващи лекари, интернисти, нефролози, ендокринолози.*

**Продължителност** – 1 ден.

**Начало** – 25. 10. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Д-р Маргарита Бънкова

**Тематика:** В курса ще се обсъдят патогенетичните механизми, клиничната характеристика и терапевтичното поведение при пациенти с диабетна нефропатия.

**Лектори:** Проф. Д. Коев, д-р М. Бънкова, д-р И. Калудина, д-р В. Лазаров, д-р Ц. Танкова, д-р К. Тодоров

#### Курс № 1027 „Захарен диабет – основни проблеми“

*Профилен курс за общопрактикуващи лекари и интернисти.*

**Продължителност** – 12 дни.

**Начало** – 28. 10. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Драгомир Коев

**Тематика:** Ще бъдат разгледани съвременни стандарти за диагноза и контрол на захарния диабет, основните диабетни усложнения и терапевтичният подход с интензифицирано инсулиново лечение, орални препарати и комбинирано лечение. Ще се обърне особено внимание на методите на диабетния контрол и диспансерното наблюдение на болните.

**Лектори:** Проф. Д. Коев, проф. Г. Дашев, проф. Л. Дянков, доц. Н. Овчарова, д-р Ц. Танкова, д-р П. Каменова, д-р К. Тодоров, проф. П. Ангелова, доц. Ф. Куманов

#### Курс № 2136 „Хирургия на щитовидната жлеза“

*Тематичен курс за ендокринолози, хирурзи и общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 12 дни.

**Начало** – 11. 11. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Тодор Тодоров

**Тематика:** Целта на курса е да се запознаят ендокринолозите, хирурзите и общопрактикуващите лекари със съвременните проблеми на тиреоидната патология – методи за диагностика, показания за оперативно лечение, методи за хирургична намеса при патология на щитовидната жлеза, постоперативно проследяване и рехабилитация на оперираните болни. Особено внимание се обръща на злокачествените заболявания на тиреоидеята с оглед нарастващото медицинско и социално значение на проблема.

**Лектори:** Проф. И. Мендизов, доц. Т. Тодоров, доц. Т. Сечанов

#### Курс № 2137 „Ендокринология на климактериума“ (мъжки, женски)

*Тематичен курс за ендокринолози, гинеколози, уролози, специалисти по обща медицина.*

**Продължителност** – 3 дни.

**Начало** – 11. 11. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Филип Куманов

**Тематика:** Промяната в демографската структура на населението налага обръщане на по-голямо внимание на проблемите, породени от прехода от репродуктивната възраст към сениума. Съществува разлика между жените и мъжете в този проблемен период от живота. При женския пол той е отчетлив, докато при мъжкия е постепенен. Това определя особеностите в подхода към поведението по отношение на стареещия мъж и жена. В курса ще бъдат разгледани физиологията и патологията на преходния период.

**Лектори:** Доц. С. Захариева, доц. Ф. Куманов, д-р Н. Генов

#### Курс № 2138 „Теоретични основи на ендокринологията“

*Тематичен курс за специализиращи по ендокринология по Наредба № 47 /за тях безплатна/, специалисти по ендокринология и детска ендокринология, радиолози, имунолози и др.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 18. 11. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Боян Лозанов

**Тематика:** Синтез, транспорт и механизъм на действие на хормоните. Регулация на хормоналната секреция. Хормонални биоритми. Хормонална регулация на въглехидратната, мастната и водно-електролитната обмяна. Окислителен стрес и антиоксидантни системи. Генетика и имунология на ендокринните заболявания. Имуноаналитични методи за хормонална диагностика. Образна диагностика на ендокринните заболявания.

**Лектори:** Проф. Б. Лозанов, доц. Г. Кирилов, проф. Л. Дянков, проф. Д. Коев, доц. С. Захариева, доц. Ф. Куманов, д-р И. Атанасова, доц. А. -М. Борисова, д-р Р. Ковачева, доц. Н. Овчарова, проф. П. Ангелова

#### Курс № 2139 „Остеопороза – клинично-диагностични и лечебни методи“

*Тематичен курс за специалисти по вътрешни болести, ендокринолози, акушер-гинеколози, ортопеди, педиатри.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 25. 11. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Анна-Мария Борисова

**Тематика:** Физиология на калцево-фосфорната обмяна, моделиране и ремоделиране на костта, функционално изследване на калцево-фосфорната обмяна. Остеопороза – епидемиология, класификация, социална значимост, патогенеза на първичната и вто-

ричната остеопороза. Принципи на диетолечението, общите грижи и лечебната гимнастика при болните с остеопороза. Остеопорозата – правила за добра клинична практика. Профилактика на остеопорозата – кога и как, лечение на остеопорозата – кога и как.

**Лектори:** Доц. А.-М. Борисова, д-р Р. Ковачева, д-р Р. Иванова, д-р А. Сарафова, д-р А. Шинков

#### **Курс № 2140 „Новости в диабетологията“**

*Тематичен курс за ендокринологи, интернисти и лабораторни лекари.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 2. 12. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Проф. Драгомир Коев

**Тематика:** В курса ще се разгледат постиженията от последните години в разкриване на етиологията и патогенезата на захарния диабет, механизмите за развитие на диабетните усложнения, както и най-новите методи за лечение на захарния диабет и неговите усложнения.

**Лектори:** Проф. Д. Коев, проф. Г. Дашев, проф. Л. Дянков, доц. Н. Овчарова, доц. К. Коприварова, доц. Г. Кирилов, д-р И. Атанасова, д-р Ц. Танкова, д-р П. Каменова, д-р П. Попова, доц. Ф. Куманов, д-р Л. Даковска, д-р М. Радева

#### **Курс № 2141 „Съвременни диагностични методи в ендокринологията“**

*Тематичен курс за ендокринологи, интернисти, гинеколози, педиатри, специалисти по клинична медицина, общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 5 дни.

**Начало** – 9. 12. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Георги Кирилов

**Тематика:** Целта на този осъвременен тематичен курс, посветен на диагностичната ендокринология, е да запознае специалистите ендокринолози и лекарите, работещи в областта на *in vitro* хормоналната имунодиагностика, със съвременните методи и функционални тестове, алгоритмите, диагностичните подходи и насоки за екзактно и икономически рационално изследване на ендокринната система. Отделя се внимание и на новостите в имунологичната, патоморфологичната и обрзватна диагностика на ендокринните заболявания.

**Лектори:** Доц. Г. Кирилов, доц. С. Захариева, доц. Ф. Куманов, проф. Г. Дашев, проф. Л. Дянков, проф. Б. Лозанов, проф. А. Киряков, проф. П. Ангелова, доц. А. -М. Борисова, д-р Ц. Танкова, д-р Л. Даковска, д-р И. Атанасова

#### **Курс № 2142 „Междиннополови състояния“**

*Тематичен курс за ендокринологи, интернисти, педиатри, гинеколози, уролози, общопрактикуващи лекари.*

**Продължителност** – 3 дни.

**Начало** – 16. 12. 2002 г.

**Ръководител на курса:** Доц. Филип Куманов

**Тематика:** Посветен е на половото детерминиране и диференциране, по-специално на генетичните и хормоналните фактори за оформянето на пола. Разглеждат се най-типичните нарушения на половото диференциране. Представя се съвременната стратегия за третиране на междиннополовите състояния.

**Лектори:** Доц. С. Захариева, доц. Ф. Куманов, д-р А. Томова, д-р И. Атанасова, д-р Н. Генев

## **СЪОБЩЕНИЯ / NEW ITEMS**

### **БЪЛГАРСКА ЛИГА ЗА ПРОФИЛАКТИКА НА ОСТЕОПОРОЗАТА И БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

организиран

VIII Национален симпозиум по  
ендокринология „Акад. Иван Пенчев“

### **„ОСТЕОПОРОЗАТА - ДНЕС И УТРЕ“**

20-22 юни 2002 г., София

Информация: тел./факс: 02/988 49 33  
e-mail: blpo98@internet-bg.net

### **THE BULGARIAN LEAGUE FOR THE PREVENTION OF OSTEOPOROSIS AND THE BULGARIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY**

organize

8<sup>th</sup> National Symposium of Endocrinology  
„Acad. Ivan Pentchev“

### **„OSTEOPOROSIS - TODAY AND TOMORROW“**

20-22 June 2002, Sofia, Bulgaria

Information: tel./fax: + 359 2 988 49 33  
e-mail: blpo98@internet-bg.net

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

**ENDOCRINOLOGIA** ISSN 1310-8131

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

### Адрес на редакционната колегия:

Специализирана болница за активно лечение  
по ендокринология, нефрология и геронтология  
„Акад. Иван Пенчев“  
Проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов  
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София  
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145

### Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia – Bulgaria  
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145

Списание “Ендокринология”, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Списанието излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите и в таблиците се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чужди автори, се поместват на английски с цялостен или подбран превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишещата машина или компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 см), 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница).

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници – за казуистичните съобщения, 4 страници – за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници – за рецен-

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology “Endocrinologia” is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research articles, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, correspondence and announcements for scientific events (congresses, symposia, etc) in all fields of clinical endocrinology. The journal is published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the names of the authors and institutions as well as the legends of illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published “in extenso” in English, with complete or selected translation in Bulgarian, provided by the Editorial board.

The manuscripts should be submitted in two printed copies, on standard A4 sheets (21/30 cm), double spaced, 60 characters per line, 30 lines per standard page.

The size of each paper should not exceed 10 pages for original research articles, 12 pages for reviews, 3 pages for case reports, 2 pages for short communications, 4 pages for discussions or correspondence on scientific events on medical books or chronicles. The references or illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or diagrams are considered as one standard page).

зии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25–30 машинописни реда).

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с "Medline", трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

а) заглавие, имена на авторите (собствено име и фамилия), название на научната организация или лечебното заведение, в което те работят. При повече от едно заведение имената на същите и на съответните автори се маркират с цифри или звездички;

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст.

Забележка: при статии от чужди автори българският текст следва английския. Точният превод от английски на български се осигурява от редакцията. Това се отнася и за останалите текстове, включително резюметата на български.

#### **Основен текст на статията**

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или изводи.

Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата производител на използваните реактиви и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи.

Тези изисквания не важат за обзорите и другите видове публикации. В текста се допускат само официално приетите международни съкращения; при използване на други съкращения те трябва да бъдат изрично посочени в текста. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вътре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгописа.

The abstracts are not included in the size of the paper and should be submitted on a separate page with 3 to 5 key words at the end of the abstract. They should reflect the most essential topics of the article, including the objectives and hypothesis of the research work, the procedures, the main findings and the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

The basic structure of the manuscripts should meet the following requirements:

#### **Title page**

The title of the article, forename, middle initials (if any) and family name of each author; institutional affiliation; name of department(s) and institutions to which the work should be attributed, address and fax number of the corresponding author.

#### **Text of the article**

The original research reports should have the following structure: introduction (states the aim, summarizes the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (should be linked with the aims of the study, but unqualified statements not completely supported by research data should be avoided). These requirements are not valid for the other types of manuscripts. Only officially recognized abbreviations should be used, all others should be explained in the text. Units should be used according to the International System of Units (S.I. units). Numbers to bibliographical references should be used according to their enumeration in the reference list.

#### **Illustrations**

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text (one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Arabic num-

### **Илюстрации и таблици**

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и положението (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблиците данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

### **Книгопис**

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамиленото име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамиленото име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

### **Примери:**

#### **Статия от списание:**

1. McLachlan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070–1074.

bers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

### **References**

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials followed by family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by "In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

### **Examples:**

#### **Reference to a journal article:**

1. McLachlan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070–1074.

#### **Reference to a book chapter:**

2. Delange, F. Endemic Cretinism. In: "The Thyroid" Eds. L. Braveman and R. Utiger, Lippincott Co., Philadelphia, 1991, 942-955.

### **Submission of manuscripts**

The original and one copy of the complete manuscript are submitted together with a covering letter granting the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been published previously elsewhere and signed by the first author. The Editors will not be responsible for damages or loss of the papers submitted. Papers returned to the authors for revision and not received back in 60 days it shall be treated

---

**Глава (раздел) от книга:**

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: The Thyroid (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942–955.

**Адрес за кореспонденция с авторите**

Той се дава в края на всяка статия и съдържа всички необходими данни (вкл. пощенски код) на български език за един от авторите, който отговаря за кореспонденцията.

Всички ръкописи трябва да се изпращат с придружително писмо, подписано от авторите, с което потвърждават съгласието си за отпечатване в сп. "Ендокринология". В писмото трябва да бъде отбелязано, че материалът не е бил отпечатван в други научни списания у нас и в чужбина. Ръкописи не се връщат.

Всички материали за списанието се изпращат на посочения адрес на редакцията.

as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

**Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence**

Editorial Board:

Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in-chief)  
or Assoc. Prof. Ph. Kumanov  
(Scientific Secretary)

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България  
Journal  
of Bulgarian Society  
of Endocrinology (BSE)

Главен редактор:  
проф. Боян Лозанов

Научен секретар:  
Доц. Филип Куманов

Стилов редактор: Багра Делчева

Редактор на английски:

Крикор Меликсетян

Отговорен редактор: Румен Нинов

Първа корица и графичен дизайн:

Румен Нинов

Предпечатна подготовка: "БЕТАПРИНТ"

Печат: "График - К"

*Editor-in-chief:* Prof. B. Lozanov

*Scientific secretary:*

Assoc. prof. Ph. Kumanov

*Style editor:* Bagra Delcheva

*English editor:* Krikor Melixetian

*Art director:* Rumens Ninov

*Prepress:* Betaprint

*Printed by:* Graphic - K

Каталожен  
номер 938

## АБОНАМЕНТ

за списание „Ендокринология“ - 2002 г.  
(том. 7, 4 книжки)

Списанието се индексира от водещите агенции за научна медицинска литература в Европа и САЩ

Цена за едногодишен абонамент - 20 лв.

Абонамент се извършва във всички станции на Български пощи.

Абонаментната кампания се открива на 1 октомври 2001 г.

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145  
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар  
<http://www.medicalnet-bg.org>