

## МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК КЛЮЧ К ПОНИМАНИЮ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ КУШИНГА

Халимова З.Ю.,

Иргашева О. Б.

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова, отдел нейроэндокринологии и нейрохирургии гипофиза.  
г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улутбека, 56

### Актуальность

СК — тяжелое нейроэндокринное заболевание, развивающееся вследствие повышения продукции АКТГ гипофизом, в большинстве случаев обусловлено наличием кортикотропиномы передней доли гипофиза. [1,2]. Гиперсекреция АКТГ вызывает двустороннюю гиперплазию коры надпочечников, гиперпродукцию кортизола и надпочечниковых андрогенов, что и определяет клиническую картину болезни [3,4].

Диагностика синдрома Кушинга - самая сложная проблема в клинической эндокринологии. Клинические проявления воздействия избытка глюкокортикоидов (эндогенных или экзогенных) разнообразны и могут быть едва различимы. [1,2]. Поскольку клинический синдром не всегда очевиден, скрининг необходим при малейшем подозрении и непременно – в группах высокого риска. Так, есть несколько клинических нарушений, наличие которых должно натолкнуть на мысль о поиске СК среди клинического спектра метаболического синдрома, включая ожирение, диабет, гипертонию и дисфункцию гонад [5].

Поскольку у женщин с синдромом Кушинга могут быть нарушения менструального цикла или признаки и симптомы избытка андрогенов, часто ставится диагноз СПКЯ. Kaltsas G A<sup>1</sup>, Korbonits M, Isidori A M, Webb и др. показали, что у большинства женщин с СК также имеется СПКЯ и предположил, что женщин с СПКЯ необходимо обследовать на предмет гиперкортицизма [6]. Интересно, что нарушения цикла у этих женщин, вероятно, больше связаны со степенью избытка кортизола, чем с фактической концентрацией циркулирующих андрогенов [7].

Проблема нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия, которая активно изучается уже более 10 лет и которой посвящено значительное число публикаций и по сей день не утратила своей актуальности Как известно,

эндотелий участвует в формировании сосудистого тонуса, роста гладкомышечных клеток, тромбообразования, фибринолиза и многих других процессах в организме. Эндотелиоциты регулируют иммунный ответ, миграцию клеток крови в сосудистую стенку, синтез факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляют барьерные функции [8]. Получены данные об участии эндотелия в иммунном и неиммунном воспалении [9].

Под эндотелиальной дисфункцией в настоящее время понимают нарушение баланса между выработкой сосудорасширяющих, ангиопротективных, антипролиферативных и вазоконстриктивных, протромботических, провоспалительных, пролиферативных факторов. Одной из причин нарушения регионарного кровоснабжения и микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция. Причинами нарушения функции эндотелия могут являться такие особенности, как: нахождение клеток в состоянии ишемии и гипоксии, возрастные расстройства, свободнорадикальное повреждение, дисбаланс белков в крови, повышение уровня холестерина, влияние цитокинов, гипергомоцистеинемия, повышение уровня сахара, давления, экзогенные и эндогенные интоксикации [10]. Анализ литературы показал, что исследование о состоянии эндотелия при синдроме СК мало изучено.

Имеются лишь единичные описания исследований зарубежных авторов. Изучение состояния сосудистой стенки и поиск возможностей целенаправленного лечения эндотелиальной дисфункции являются важными клинико-экспериментальными задачами современной эндокринологии. Кроме того, мало работ, посвященных изучению ультраструктуры клеток у пациентов с СК.

Все вышеуказанное послужило причиной для настоящего исследования.

**Цель исследования** - выполнить оценку роли факторов повреждения эндотелия и электронно-микроскопического исследования митохондрий у пациенток с синдромом Кушинга

**Материал и методы исследования.** На 1 января 2021 г на учете состоит всего 324 больных с различными формами СК, из них женщин – 225 (69,4%), мужчин – 99 (30,6%). Средний возраст составил –  $27,58 \pm 3,4$  лет (от 17 до 49 лет). Длительность заболевания в среднем составила  $4,2 \pm 0,2$  года. 20 здоровых женщин соответствующего возраста составили группу контроля.

По этиологическому фактору пациенты были распределены на 3 группы: 1 гр. – пациенты с АКТГ-зависимым СК- 263 пациента, из которых 178 женщин (67,7%) и 85 мужчин, 2 гр. – с АКТГ-независимым СК – 53 пациента, из которых 42 женщины (79,2%) и 11 ( 20,8%) мужчин и 3 гр. – пациенты с АКТГ-эктопированным СК- 8 (2,4%) больных, из них 3 (37,5%) мужчин и 5 (62,5%) женщин.

Всего мы наблюдали 220 лиц с СК репродуктивного возраста, из них женщин – 153 (69,5%). Далее мы отобрали этих пациенток и проводили дальнейшие исследования.

Далее нами был выполнен отбор лиц женского пола фертильного возраста (от 18 до 35 лет) , число которых составило 153.

Согласно классификации Американской Ассоциации Эндокринологов от 2012г, все 153 пациентки с СК, находящиеся на учете с 2000 года (умершие не включены), были распределены по этиологии следующим образом: 1 гр. – пациенты с АКТГ-зависимым СК– 115 (75,2%), 2 гр. – с АКТГ-независимым СК – 35 (22,9%) и 3 группа – пациенты с АКТГ-эктопированным СК – 3 (1,9%). Возраст пациенток в 1-й группе колебался от 20 до 39 лет и в среднем составил  $28,3 \pm 0,64$  года. Во 2-й группе 22–37 лет, в среднем  $30,4 \pm 0,51$  года и в 3 группе – среднем  $29,4 \pm 0,51$  года соответственно.

II этапом настоящего исследования явился отбор пациенток основных групп и группы контроля.

Больные с СК были распределены по возрасту согласно классификации ВОЗ от 2007 г. (таблица 1.). Из таблицы 1 видно, что большинство пациенток находились в молодом репродуктивном возрасте от 20 до 40 лет.

Таблица 1. Распределение пациенток по возрасту ( ВОЗ, 2007 г)

Возраст, лет	Женский пол абс (%)
юношеский период 17-21 год	56 (36,6%)
22–29	52 (33,9%)
30-35	45 (29,4%)
Всего:	153

По данным Наримовой Г.Д. [26], диагноз СК в большинстве 87,5% случаев был установлен сотрудниками РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова, у 10,6% пациентов СК был установлен в областных эндокринных диспансерах (ОЭД), при этом 1,9% пациентам диагноз установлен специалистами не по профилю.

**Критерии включения:** Пациентки женского пола, больные с СК (АКТГ-ЗСК, АКТГ-НСК, эктопия), возраст – от 11 лет и старше , отсутствие воспалительных заболеваний внутренних и половых органов

**Критерии исключения:** опухоли головного мозга, злокачественные новообразования любой локализации, больные с НАГ, пролактиномами, соматотропиномами, гонадотропиномами, тиреотропиномами, акромегалией,

острые критические состояния, тяжелые хронические заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, больные с множественными эндокринными неоплазиями

Методами лечения АКТГ-ЗСК явились хирургические (ТАГ и АЭ, оперативное лечение АКТГ эктопированных очагов), лучевая терапия (ЛТ) и медикаментозная терапия (МТ), а также комбинированная терапия (Кте).

Все пациенты с СК получали лечение в отделении нейроэндокринологии и нейрохирургии РСНПМЦЭ МЗ Руз имени акад. Ё.Х. Туракулова.

**Трансназальная аденоэктомия гипофиза (ТАГ)** была выполнена первично у 93 пациентов, из них повторно – у 14 (проф. Поуэлл М.П. (Великобритания, г. Лондон), д.м.н. Файзуллаевым Р.Б., д.м.н. Махкамовым К.И.).

В подавляющем большинстве случаев было получено гистологическое подтверждение кортикотропиномы.

**Адреналэктомия:** была выполнена у 43 больных, из них у 11 с АКТГ-ЗСК (отделение эндокринной хирургии РСНПМЦ Эндокринологии МЗ Руз имени акад Я.Х. Туракулова, проф. Исмаилов С.И.).

**Медикаментозная терапия:** была проведена у 35 больных. Этот вид лечения проводился при отсутствии противопоказаний.

На рис. 1 представлен дизайн исследования.

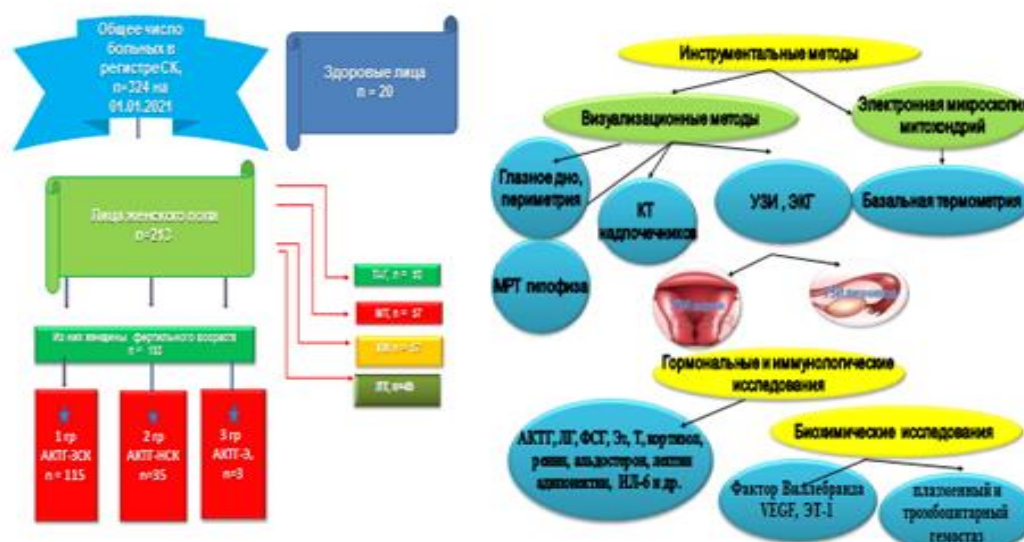


Рис 1. Дизайн и методы исследования

Всем больным проводился следующий спектр исследований, включавший общеклинические, биохимические исследования - общий анализ крови, мочи, сахар крови, липидный спектр, электролиты крови (калий, натрий, хлориды, кальций крови), маркеры **лептин**, **интерлейкин-6**, оценка плазменного и тромбоцитарного гемостаза, маркеры эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда, VEGF и эндотелин-1), радиоиммунологические гормональные методы исследования крови (адрено-кортикотропный гормон (АКТГ), пролактин, кортизол, эстрадиол, прогестерон, свободный тестостерон, альдостерон, малая и большая проба с дексаметазоном, ритм секреции кортизола), а также инструментальные исследования – ЭКГ, абсорбционная рентген-денситометрия, электронно-микроскопическое исследование, УЗИ-половых органов (на 7, 14, 21 дни цикла). Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография гипофиза (МРТ) и компьютерная томография (КТ) надпочечников. При необходимости выполнялся оральный глюкозотолерантный тест.

Оценка качества жизни выполнялась с помощью вопросника **женского здоровья – Women's Health Questionnaire – WHQ (автор – М. Hunter)**. WHQ (Women's Health Questionnaire) – специальный опросник для исследования качества жизни женщин (автор – dr. Myra Hunter, Department of Psychology Adamson Centre ST Thomas Hospital Lambeth Palace Road, London, UK). Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA\_6 (136-140). Достоверность различий количественных показателей ( $n > 12$ ) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для определения достоверности малых выборок ( $n < 12$ ) использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

**Результаты исследований.** Установлено, что у  $82,4 \pm 5,63\%$  больных женщин фертильного возраста была достигнута ремиссия, а у  $17,6 \pm 5,63\%$  больных в целом ремиссия не достигнута. В таблице 2 дана активность процесса эндогенного гиперкортицизма при различных формах заболевания.

Таблица Характеристика состояния больных с СК по данным регистра ( $n=153$ )

№	Состояние пациентов $n=153$	АКТГ-ЗСК (% $\pm$ m) $n=115$	АКТГ-НСК (% $\pm$ m) $n=35$	АКТГ ЭСК (% $\pm$ m) $n=3$	Всего (% $\pm$ m) $n=153$
1	Ремиссия $n=126$	$n=89$ $77,4 \pm 3,22$	$n=34$ $97,1 \pm 4,12^{***}$	$n=3$ $100,0 \pm 2,83$	$n=126$ $82,4 \pm 5,63$
2	Активные (НДР, Р) $n=27$	$n=26$ $22,6 \pm 2,63$	$n=1$ $2,9 \pm 1,83^{**}$	$n=0$	$n=27$ $17,6 \pm 5,63$

Примечание: - достоверность различий по сравнению к АКТГ зависимому СК, где \*\*\*  $p < 0,001$ . (НДР-пациенты у которых не достигнуто ремиссии, Р-пациенты у которых развился рецидив)

Как видно из таблицы 2., высокая частота ремиссии была обнаружена у больных с АКТГ-НЗСК, которая составила  $97,1 \pm 4,12\%$  случаев, и только лишь в 1 случае (2,9%) развился рецидив болезни из-за неблагоприятного исхода с развитием метастазов после операции по поводу адrenaльной карциномы.

Как свидетельствуют результаты исследований Наримовой Г.Д. , в 2018 г. у 71% больных с СК по Руз была достигнута ремиссия [7]. Причем, наименьшая ремиссия наблюдалась у больных с АКТГ–ЗСК и составила 65,3%, что созвучно с данными литературы.

Следующим этапом нашей работы была клиническая характеристика пациентов с СК. Пациенты были распределены по давности заболевания с момента манифестных симптомов и до установления диагноза заболевания (таблица 3.). Результаты этого анализа показали, что давность заболевания до одного года установлена у 42 пациентов (27,2%), давность заболевания от одного до 3х лет выявлена у 68 пациентов (44,4%), от 3х и более лет выявлена у 43 (28,1%).

Таблица 3 Давность заболевания по группам

Давность заболевания	АКТГ –ЗСК (n=115) авс (%)	АКТГ – НСК (n=35) авс (%)	АКТГ-ЭСК (n=3) авс (%)	Всего (n=153) авс (%)
до года	28 (24,4%)	13 (37,1%)	1 (33,3%)	42 (27,2%)
от 1 года до 3х лет	47 (40,7%)	19 (54,3%)	2 (66,7%)	68 (44,4%)
от 3х лет и больше	40 (34,9%)	3 (8,6%)	-	43 (28,1%)

Таким образом, было выявлено, что у преобладающего большинства пациенток – 111 (72,5%) – давность заболевания было более одного года, что и обуславливает высокую частоту осложнений у этой категории пациентов.

Следующим шагом исследований был анализ характера течения заболевания. Известно, что течение СК может быть агрессивным или торпидным. При агрессивном течении симптомы болезни и осложнения нарастают быстро (в течение нескольких месяцев) таких случаев было 112 (73,2%). Торпидное же течение характеризуется постепенным развитием заболевания (в течение нескольких лет), что имело место у 41 (26,8%) из общего числа пациенток с СК. В большинстве случаев именно торпидное течение заболевания является причиной позднего обращения пациентов и соответственно поздней диагностики, что является причиной тяжелых осложнений, ограничивающих выбор метода лечения заболевания.

Далее выполненный нами анализ причинных факторов, предшествовавших манифесту СК, показало доминирующее значение стрессовых ситуаций (34,4%), а так же ЧМТ (7,8%), беременность (6,1%) и оперативные вмешательства (4,5%) с инфекционными заболеваниями (3,2%). Долевое участие родов (3,3%), гепатита (2,2%), аборт (2,7%) было значительно ниже остальных причин. Начало своего заболевания ни с чем не связывали 35,7% пациентов.

Изучение отягощенности по анамнезу жизни пациентов выявило, что наследственность по СД 2 типа была отягощена у 12 больных (7,8%), СД с АГ – у 35 (22,9%), при этом у 43 (28,1%) имело место в роду ожирение, а у 20 (13,0%) имелось в роду бесплодие.

Для дальнейшего изучения этого вопроса с целью определения роли мембранной патологии в развитии дислипидемий и поражения сосудистой стенки у больных с СК мы решили изучить некоторые аспекты нарушений в системе липидного обмена, гормонального статуса и состояния эндотелиальных клеток сосудов.

Как видно из представленных результатов исследований (таблица 4), у больных с СК отмечаются достоверно высокие уровни триглицеридов, незначительное повышение липопротеидов низкой (ЛПНП) и снижение высокой плотности (ЛПВП).

Таблица 4 Показатели гипофизарно-адреналовой системы у больных с СК

Показатель	Больные с СК n=25	Здоровые люди n=18
Холестерин ммоль/л	5,36±0,43	5,13±0,48
ЛПНП ммоль/л	3,68±0,29	3,41±0,24
ЛПВП ммоль/л	1,06±0,15	1,19±0,14
Триглицериды ммоль/л	4,57±0,39*	0,87±0,11

Примечание: \* - достоверность различий при сравнении группой контроля  $P < 0,05$

Видимо, высокие значения триглицеридов крови стимулируют надпочечниковый стероидогенез *in vitro* и *in vivo*. Необходимо отметить, что непосредственно состояние стресса из ЛПНП и ЛПОНП транспортируют холестерин из печени, что является необходимыми для обеспечения синтеза гормонов надпочечников.

Как известно, адипоциты жировой ткани выделяют большое количество свободных жирных кислот, которые активируют макрофаги, продуцирующие провоспалительные цитокины у больных с СК. К цитокинам относятся и

адипонектин, подавляющий увеличение адипоцитов и стимулирующий выработку лептина.

При этом, физиологическая роль лептина заключается в подавлении аппетита и увеличение потребления энергии через гипоталамус. Однако, как видно из полученных результатов исследований, количество циркулирующего лептина увеличивается с увеличением процента жира. Наряду с этим, развивается резистентность рецепторов к лептину и пациенты с ожирением не уменьшают аппетит.

Высвобождаемые из жировой ткани адипокины, а также нейропептиды, секретируемые из эндотелиальных клеток, также причастны к АКТГ-независимой активации выброса кортизола корой надпочечников. В наших исследованиях мы наблюдаем повышение уровня АКТГ в крови у обследуемых лиц. Анализ полученных результатов исследований, представленной в таблице 5, свидетельствует о достоверном повышении уровня адипонектина в крови у больных с СК. Как было указано выше, увеличение уровня триглицерида и активация процесса глюконеогенеза способствует повышению уровня белого жира, которая происходит на фоне достоверного повышения лептина у обследуемых пациентов.

Таблица 5. Показатели гормонов адипоцитов и ИЛ-6 в крови у больных с СК

Показатель	Больные с СК n=25	Здоровые люди n=18
Адипонектин нг/мл	15,46±0,19*	18,23±0,12
Лептин нг/мл	44,91±3,24*	8,73±0,76
Альдостерон пг/мл	179,58±9,68*	96,53±8,24
ИЛ-6 пг/мл	3,98±0,29*	0,41±0,03

Примечание: \* - достоверность различий при сравнении группой контроля  $P < 0,05$

Повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови у больных с СК, видимо, связано с ожирением и нарушением метаболизма. Данное состояние также может быть обусловлено повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

В тоже время, повышенное содержание ИЛ-6 в крови обследуемых пациентов, на наш взгляд, является неблагоприятным фактором риска развития не только ожирения, но и сердечно-сосудистых нарушений.

На фоне повышения уровня АКТГ у больных с СК, как видно из представленных результатов исследований (таблица 6), отмечено достоверное повышение уровня кортизола в различные время суток. Кроме того, у обследуемых больных

отмечено достоверное повышение уровня свободного кортизола в слюне, где его концентрация превысила исходный уровень в группе сравнения в среднем в 6 раза.

Таблица 6. Показатели гипофизарно-адреналовой системы у больных с СК

Показатель	Больные с СК n=25	Здоровые люди n=25
АКТГ в 9 ч, пг/мл	33,5+3,7	29,5+2,3
Кортизол в 9 ч, нмоль/л	678+48	384+17
Кортизол в 21 ч, нмоль/л	610+56	144+6,5
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	21,7+3,7	3,7+0,5

Примечание: \* - достоверность различий при сравнении группой контроля  $P < 0,05$

Диагностика эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день является важной задачей, однако, несмотря на многочисленные исследования и применяемые методики, до сих пор отсутствует единый стандарт, как среди инструментальных, так и лабораторных методов. Работы, посвященные взаимосвязи параметров эндотелиальной дисфункции у больных СК, а также влиянию компонентов липидного обмена и гормонального статуса на их возникновение немногочисленны и противоречивы [200-202].

Анализ полученных результатов исследования, представленной в таблице 7, показал на повышение уровня фактора Виллебранда у больных с СК.

Таблица 7.

Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с СК

Показатель	Больные с СК n=25	Здоровые люди n=28
Фактор Виллебранда %	114,47±9,78*	106,13 ±8,79
VEGF, пг/мл	187,26±11,23*	71,47±6,98
Эндотелин -1 фмоль/мл	2,83±0,24**	0,31±0,026

Примечание: \* - достоверность различий при сравнении группой контроля  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,001$

При исследовании эндотелиальной дисфункции было выявлено повышение маркеров фактора Виллебранда, VEGF и ЭТ-1 в группе с СК по сравнению с группой

сравнения, особенно ЭТ-1 . Все они являются признанными маркерами дисфункции эндотелия и коррелируют между собой. Доказано, что ожирение и гипергликемия, дислипидемия и артериальная гипертензия способствуют прогрессированию маркеров эндотелиальной дисфункции. При ожирении фактор Виллебранда определенную роль играет в повышенной эндокринной активности жировой ткани наряду с лептином.

ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором, и показано его повышение при ожирении, а также при ожирении в сочетании с гипертонией или нарушениями углеводного обмена, что полностью согласуется с нашими данными. Мы также обнаружили связь ЭТ-1 с уровнем лептина, соотношением лептин/адипонектин, что объясняется тем, что повышенная выработка лептина способствует повреждению эндотелиоцитов перекисями и свободными кислородными радикалами и увеличению экспрессии эндотелина-1. Также выявлена взаимосвязь между уровнем VEGF и ИЛ-6. Существуют данные, что у пациентов с ожирением уровень VEGF значительно повышен по сравнению показателями группы сравнения, что расценивается как реакция на активацию ангиогенеза. Связь VEGF с ИЛ-6 объясняется его патологическим эффектом, который проявляется преждевременным развитием атеросклероза, что реализуются через активацию эндотелиальных клеток, а также пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции.

Электронно-микроскопическое исследование было выполнено 68 пациенткам с СК.

Известно, что митохондрии выполняют следующие функции: дыхание, синтез АТФ, участие в обмене железа, окислительно-восстановительного процесса, окисление аминокислот с помощью металлов: помощью медь, железо, кобальт и марганец. Участие в регуляции кальция, синтеза NO в мембранных структурах. Генерация активных форм кислорода и регулирует апоптоз.

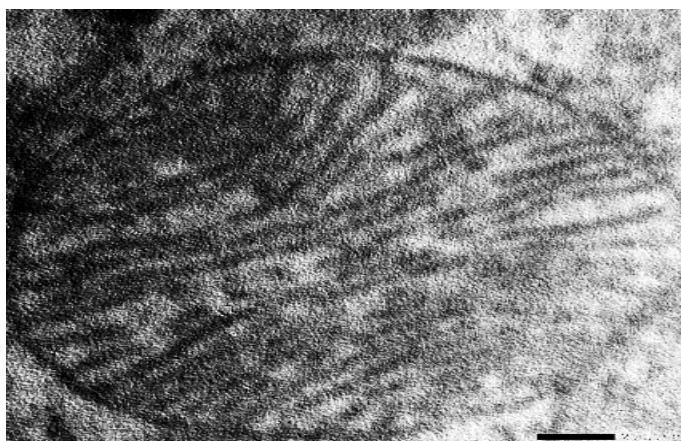
Наше исследование показало, что митохондрии женщин фертильного возраста имеют округлые и овальные формы, размеры колеблются от 600 нм до 1200 нм. Все митохондрии имеют две мембраны, наружная мембрана липопротеидная и непроницаемая, внутренняя формирует кристы, которые в виде осмиофильных мембран проходят через матрикс митохондрии (рис 2). Наружная мембрана митохондрии толщиной 20 нм состоит из осмиофильных белковых веществ, которая равномерно окружает матрикс митохондрии. Внутренняя мембрана отходит от наружной мембраны в сторону матрикса и формируют кристы, которые также имеют толщину 20 нм и формируют большое количество ровных осмиофильных перегородков. Между ними содержится умеренно осмиофильный матрикс, в составе которого содержатся углеводы, микроэлементы и ферменты. Кристы в своем составе содержат аминокислоты и микроэлементы и осуществляет дыхание, синтез АТФ, участие в обмене железа,

окислительно-восстановительный процесс. С помощью металлов, в частности медь, железо, кобальт и марганец аминокислоты окисляется и приводит к восстановлению никотинамида или НАДН. Также кристы участвуют в регуляции кальция, синтеза NO в мембранных структурах. При окислении дыхательных субстратов или белков крист митохондрии образуется углекислый газ и вода, при этом электроны забирается НАДН и восстановленный никотинамид или НАДН (никотинамид-аденин-динуклеотид) и отдает свой электрон кислороду и образуется вода. За счет окисления белковых субстратов и НАДН синтезируется АТФ.

В данном научном исследовании вторую группу составили больные с СК в стадии ремиссии, при котором в крови больных количество кортизола имеет средние показатели и в связи с этим патологические изменения формируются постепенно, на длительном протяжении.

Нами также были изучены митохондрии белых кровяных тел, выделенных путем ультрацентрифугирования.

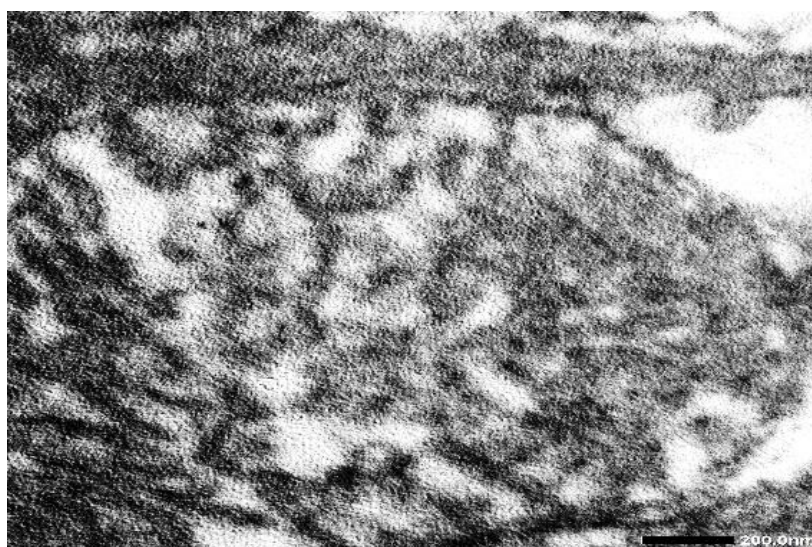
Изучение ультраструктуры митохондрии показало, что у больных с СК в стадии ремиссии все мембранные структуры, как наружная оболочка, так и кристы были представлены в искривленном виде. Отмечалось прилипание рибосом и полисом к наружной мембране митохондрий (рис 2), при этом количество рибосом и полисом были изменены и отмечалось нарушение осмиофильности рибосомальных зерен. Эти субмикроскопические изменения митохондрий и других органелл цитоплазмы ядродержащих клеток крови свидетельствуют липофильные глюкокортикоиды проникают путем диффузии через мембраны митохондрий и повышает проницаемость мембран и в матрикс митохондрии проникает вода и белковые субстраты цитоплазмы, в частности белков рибосом.



**Рис 2. Ультраструктура митохондрии, представлена наружной осмиофильной мембраной и длинными кристами на фоне матрикса. Электронная микроскопия. Ув: 35 000.**

Таким образом, изучение ультраструктуры митохондрии показало, что у больных с синдромом Кушинга в стадии ремиссии отмечается утолщение и повышения осмиофильности мембранных структур, показывающие усиление обмена белков и углеводов и повышение содержания их в субмикроскопических структурах митохондрии, что показывает повышение дыхания, окислительно-восстановительных процессов и синтеза АТФ в митохондриях.

Субмикроскопическое изучение митохондрий белых кровяных тел при стадии обострения СК показало развитие деструктивных изменений во всех ультраструктурных компонентах митохондрии. Наружная мембрана неравномерно истончена с очагами распада и лизиса, особенно в зонах вакуолизации цитоплазмы клетки не определяются осмиофильные контуры как наружной, так и внутренней мембраны. В окружности митохондрий определяется наличие плотно прилегающих бесструктурных осмиофильных масс, которые являются по-видимому за счет распада и деструкции других клеточных органелл. В зоне, где имеется бесструктурная масса контуры наружной мембраны митохондрии не определяются за счет слияния субстратов мембраны с бесструктурной массой. Митохондрии увеличены в размерах за счет отека матрикса. Часть крист находятся в состоянии распада и деструкции (рис 3) и формируют умеренно осмиофильные бесструктурные содержимые с очагами вакуолизации и повышенной осмиофильности гранул.



**Рис 3. Деструкция мембранных структур и отек матрикса митохондрии. Электронная микроскопия. Ув: 40 000.**

Другая часть крист расположены тесно и плотно прилегаются друг к другу, мембранные структуры утолщены и сильно осмиофильны. Эти субмикроскопические изменения митохондрий под действием кортизола

объясняется тем, что в мембранных структурах и матриксе нарушается обмен белков, липидов и углеводов, выполняющих за счет гидрофобного так и гидрофильного свойства стабилизации ультраструктурных компонентов и осуществления пропускание ионов, нарушение окислительно-восстановительных процессов и синтеза АТФ.

При обострении синдрома Кушинга в некоторых митохондриях лимфоцитов отмечается вкрапленное утолщение наружной мембраны и крист. При этом наружная мембрана митохондрии значительно утолщена, сильно осмиофильна, местами прерывистая, сливается с рибосомами снаружи, кристами с внутренней стороны. Кристы также утолщены, осмиофильны и расположены беспорядочно (рис 4). Между кристами матрикс митохондрии умеренно осмиофильный и имеет мелко зернистый фон.

Нами был выполнен корреляционный анализ между стадией СК, уровнем кортизола, АКТГ, лептином, маркерами ЭД, показателями сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и электронно-микроскопического исследования (таблица 8). Как видно из таблицы 10, выявлены значимые корреляционные связи стадии СК по ЭМИ (ремиссия/активность) и ряда лабораторно-гормональных показателей. Обнаружена прямая корреляционная связь стадии СК по ЭМИ с уровнями АКТГ, кортизолом, лептином, ЭТ-1 и показателями системы гемостаза, что подтверждает высокое прогностическое значение данного показателя в прогнозе восстановления фертильности пациенток с СК. При этом, наибольшая коррелятивная связь стадий по ЭМИ наблюдалась с уровнем ЭТ-1.



**Рис 4. Синдром Кушинга, стадия обострения. Наружная мембрана и кристы утолщены, фрагментированы, расположены беспорядочно. Электронная микроскопия. Ув: 35 000**

Таблица 8.

Корреляционный анализ ® между стадией СК, уровнем кортизола, АКТГ, лептином, маркером ЭД, показателями сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и электронно-микроскопического исследования

Стадия по ЭМИ	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л	Лептин, нг/мл	СДЭ 1x10 <sup>4</sup> /л	ИАП, ед /л	Эндотелин -1 фмоль /мл
Стадия ремиссии	0,52	0,82	0,68	0,70	0,82	0,89
Активная стадия	0,56	0,89	0,72	0,71	0,77	0,93

Примечание : Содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови, – СДЭ, Ингибитор активатора плазминогена – ИАП, электронно-микроскопическое исследование –ЭМИ

**Выводы.** 1.С целью достижения эффективного восстановления фертильности у пациенток с СК рекомендовано проведение электронно-микроскопического исследования митохондрий или оценку Эндотелина-1 в крови в динамике лечения: в активной стадии необходимо выполнение патогенетического лечения, а в стадии ремиссии – выполнять соответствующее восстановление цикла с последующей индукцией овуляции. 2. Выявлены значимые корреляционные связи стадии СК по ЭМИ (ремиссия/активность) и ряда лабораторно- гормональных показателей. Обнаружена прямая корреляционная связь стадии СК по ЭМИ с уровнями АКТГ, кортизолом, лептином, ЭТ-1 и показателями системы гемостаза, что подтверждает высокое прогностическое значение данного показателя в прогнозе восстановления фертильности пациенток с СК. При этом, наибольшая коррелятивная связь стадий по ЭМИ наблюдалась с уровнем ЭТ-1.

#### Сведения об авторах

1. Халимова Замира Юсуфовна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела нейроэндокринологии с хирургией гипофиза РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова
2. Служебный адрес: г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека, 56 email zam\_nar777@mail.ru

3. Иргашева Ойдин Бахадировна – младший научный сотрудник научного отдела нейроэндокринологии с хирургией гипофиза РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова, трудовой договор
4. Служебный адрес: г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека, 56 Библиография
5. Андреева, А.В. Современные подходы к терапии болезни Иценко Кушинга // Проблемы эндокринологии. – 2016. -№ 4. – С. 50-55.
6. Ануфриенко, Е.В. Кортикостероидный профиль сыворотки крови женщин с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Бюл. СО РАМН. – 2010. - № 5. – С. 137141.
7. Белая, Ж.Е. Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с ожирением: причина или конкурирующее заболевание // Ожирение и метаболизм. – 2016. - № 1. – С. 57-61.
8. Брюхина Е.В., Иванова О.В., Усольцева Е.Н. Психометрические свойства русско-язычной версии опросника женского здоровья WHQ//Вестник ЮурГУ, 2012 г, №42, стр 134-140.
9. Камачо П., Гариба Х., Сайзмора Г. /«Доказательная эндокринология» - //Москва, 2009 г., 632 стр
10. Kaltsas G A<sup>1</sup>, Korbonits M, Isidori A M, Webb J A et all. How Common Are Polycystic Ovaries and the Polycystic Ovarian Syndrome in Women With Cushing's Syndrome? //Clin Endocrinol (Oxf), 53 (4), 493-500 Oct 2000;PMID: 11012575;DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.01117.x
11. Abudu N. Screening Methods for the Diagnosis of Cushing's Syndrome [Electronic resource] // Warde Medical Laboratory. – 2009. – Vol. 20, № 3. – Available at: [http://www.wardelab.com/20\\_3.html](http://www.wardelab.com/20_3.html).
12. Бронтейн А. С., Ривкин В. Ј1. Валеология: конкретизация понятий «здоровье», «болезнь» // Международный мед. журнал. 2001. - №5 – С.393-394.
13. Захаренкова Т.Н., Лашкевич Е.Л., Эйныш Е.А. Менструальный цикл. Нарушения менструального цикла//Уч-метод.пособие для студентов 5-6 курса мед. вузов, врачей интернов, слушателей повышения квалификации. Гомель, 2017 г. 49 с.
14. Закон РУЗ об охране репродуктивного здоровья граждан. Принят Законодательной палатой 15 февраля 2019 года  
Одобен Сенатом 28 февраля 2019 года. <https://lex.uz/docs/4233888>.