

## Зміни вмісту гама-аміномасляної кислоти в крові дітей з захворюваннями щитовидної залози

*Изучали содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в крови детей, страдающих различными заболеваниями щитовидной железы. Выявлено повышение концентрации ГАМК при гиперплазии щитовидной железы II степени и при эутиреоидных формах зоба; в крови детей с токсическим диффузным зобом эти сдвиги значительнее. Резкое повышение содержания ГАМК наблюдали у детей, страдающих раком щитовидной железы; в ближайшие сроки после тиреоидэктомии содержание ГАМК в крови снижалось, через несколько месяцев оно возвращалось к нормальному, а через год и более снова повышалось. В крови 3-х детей с врожденным гипотиреозом концентрация медиатора оказалась сниженной; у детей с аутоиммунным тиреоидитом не наблюдали изменений содержания ГАМК. Через 2 ч после засыпания ребенка значение этого показателя снижалось как в крови здоровых, так и в крови детей с эутиреоидными формами зоба или раком щитовидной железы. Уровень медиатора резко возрастал после окончания физической нагрузки у здоровых детей, в меньшей степени у детей с эутиреоидными формами зоба, тогда как у детей с раком щитовидной железы реакция ГАМК-ергической системы на физическую нагрузку носила противоположный характер, а у прооперированных детей - она отсутствовала.*

### Вступ

У клінічній патофізіології ендокринної системи маловивченим є ще питання про функціональний стан різних гуморальних, зокрема медіаторних, ланок нейроендокринної регуляції залоз внутрішньої секреції. Це характерно й для щитовидної залози, особливо у дітей, які зазнали негативного впливу радіації після аварії на Чорнобильській АЕС. Значне підвищення частоти захворювань щитовидної залози у таких дітей вказує на необхідність поглибленого дослідження нейроендокринної ланки регуляторних процесів, що контролюють функцію гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи.

В цьому плані важливе значення має гама-аміномасляна кислота (ГАМК) - основний гальмівний медіатор центральної нервової системи (ЦНС). Показано [5], що ГАМК бере участь у механізмах контролю секреції практично всіх відомих гіпоталамічних релізінг-факторів і відповідних гіпофізарних гормонів [8], у тому числі і тиреотропного гормону (ТТГ) [6]. Відомо також, що порушення тиреоїдного статусу призводить до істотних змін в обміні, транспорті та рецепції ГАМК у різних структурах мозку, особливо значні ці зміни у молодих тварин [7, 11-13, 16]. У літературі є дані про існування і периферичної

ГАМК-ергічної системи, яка локалізована у щитовидній залозі. Показана присутність ГАМК, ферментів її синтезу та обміну, системи активного транспорту амінокислоти у фолікулярних клітинах, а також зміни обміну ГАМК у них за умов гіпо- та гіпертиреозу [9, 10].

Усе наведене вище свідчить про важливу роль ГАМК у регуляції функції щитовидної залози на рівні центральних, і можливо, периферичних ланок. У той же час участь ГАМК-ергічної системи у розвитку патології щитовидної залози не досліджена. В зв'язку з цим мета нашої роботи - вивчити у крові дітей з різними захворюваннями щитовидної залози вміст ГАМК, рівень якого вважають непрямим критерієм функціонального стану центральної ГАМК-ергічної системи [15].

### Методика

Обстежено 251 дитину від 4-х до 17-ти років. Більшість з них перебували на лікуванні у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Частина дітей проживала раніше або на момент обстеження на територіях жорсткого радіологічного контролю і складала групу ризику відносно до розвитку ендокринної патології. Серед обстежених 34 дитини мали гіперплазію щитовидної залози II ступеню, у 133 - діагностовано патологію щитовидної залози (табл. 1), у 35 - вегетосудинну дистонію сполучену іноді з іншою неендокринною патологією (хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту або органів дихання); 49 дітей ввійшли до групи практично здорових (контрольна група, яка була обстежена амбулаторно). Серед хворих лише у дітей з дифузним токсичним зобом та уродженим гіпотиреозом діагностували (за даними лабораторних і функціональних досліджень) порушення функції щитовидної залози; у всіх інших відмічено її еутиреоїдний стан.

Вміст ГАМК у плазмі крові, яку брали вранці натщесерце, визначали радіорецепторним методом [14], використовуючи синаптичні мембрани, що були виділені з мозку шурів, та  $^{14}\text{C}$ -ГАМК (фірми «Amersham», Великобританія, питома радіоактивність  $7,40 \cdot 10^9$  Бк/ммоль) і виражали у нанограмах у 1 мл плазми крові. Визначали фоновий рівень медіатору, а також його вміст після функціональних проб (через 2 год після засинання дитини або відразу по закінченню фізичного навантаження - бігу протягом 30 хв). Одержані результати оброблені статистично з використанням критерії т Стьюдента [3] та непараметричного парного Вілкоксона [1].

### Результати та їх обговорення

Як видно з результатів, наведених у табл. 1, концентрація ГАМК у плазмі крові дітей з вегето-судинною дистонією виявилася дещо підвищеною. У дітей з гіперплазією щитовидної залози або еутиреоїдним зобом спостерігали збільшення рівня медіатору більше ніж у

Таблиця 1. Концентрація ГАМК (нг/мл) у крові здорових дітей, з вегетосудинною дистонією та патологією щитовидної залози (M±m)

Група обстежених дітей	n	Вміст ГАМК
Практично здорові	49	21,8±2,0
Вегето-судинна дистонія	35	34,3±5,9
Гіперплазія щитовидної залози (II ст.)	34	52,8±10,7*
Аутоімунний тиреоїдит	22	26,5±5,1
Уроджений гіпотиреоз	3	11,9±5,2**
Еутиреоїдний зоб	41	60,9±10,0***
Дифузний токсичний зоб	11	91,4±26,0***
Рак щитовидної залози неоперований	30	132,8±15,4***
Оперований рак щитовидної залози	26	43,4±11,9***
через 1-3 міс	5	10,6±1,4*
через 4-9 міс	4	26,8±8,8
через 1 рік і більше	17	56,1±17,4****

\*P<0,05 порівняно зі здоровими; \*\*P<0,05 порівняно з вегето-судинною дистонією; \*\*\*P<0,05 порівняно з неоперованими; \*\*\*\*P<0,05 порівняно з дітьми через 1-3 міс після операції.

2 рази порівняно зі здоровими та в 1,5 разів порівняно з групою дітей з вегето-судинною дистонією. У крові дітей з токсичним дифузним зобом ці зрушення були ще більш значними. Найбільше підвищення вмісту ГАМК спостерігали у дітей хворих на рак щитовидної залози, причому воно не залежало від характеру новоутворення (фолікулярна або папілярна форма раку). Після тиреоїдектомії концентрація ГАМК у плазмі крові хворих дітей значно знижувалася, проте не нормалізувалася повністю. Аналіз цих результатів залежно від післяопераційного терміну показав, що у найближчі строки (до 3-х місяців) після видалення щитовидної залози з пухлиною вміст ГАМК у плазмі крові знижувався до низьких значень, через декілька місяців він знаходився в нормі, а через рік та більше знову підвищувався. У крові 3-х дітей з уродженим гіпотиреозом вміст медіатору виявився зниженим; у дітей хворих на аутоімунний тиреоїдит не виявлено змін вмісту ГАМК.

Для більш детального з'ясування стану центральних ГАМК-ергічних механізмів у дітей з патологією щитовидної залози досліджено зміни вмісту ГАМК у крові дітей в умовах функціональних проб. Як видно з результатів (табл. 2), після засинання вміст ГАМК знижувався у крові дітей практично здорових і з еутиреоїдними формами зобу та раком щитовидної залози. Після фізичного навантаження, навпаки, відмічали різке підвищення концентрації ГАМК у крові дітей здорових

Таблиця 2. Зміни концентрації ГАМК (% відхилення від базального рівня) в крові здорових дітей та дітей з патологією щитовидної залози через 2 год після засинання дитини або після закінчення фізичного навантаження (M±m)

Група обстежених дітей	Вміст ГАМК в крові після	
	засинання	фізичного навантаження
Практично здорові	-66,9±9,2* (3)	+582,1±211,1* (5)
Еутиреоїдні форми зобу	-57,4±6,7* (18)	+172,1±85,7 (18)
Рак щитовидної залози		
неоперований	-74,2±9,7* (9)	-39,7±15,4*** (13)
оперований	-43,5±17,4* (9)	+62,4±40,7** (15)

Примітка. У дужках - кількість спостережень; \*P<0,05 порівняно з базальним рівнем; \*\*P<0,05 порівняно зі змінами у здорових дітей.

та з еутиреоїдними формами зобу. У дітей, які страждають на рак щитовидної залози, реакція ГАМК-ергічної системи на фізичне навантаження була протилежною такій у здорових, а у прооперованих - вона була відсутньою.

Таким чином, в крові дітей з патологією щитовидної залози (крім гіпотиреозу та аутоімунного тиреоїдиту) спостерігається значне підвищення вмісту ГАМК, що може непрямо вказувати на активацію центральної ГАМК-ергічної системи. Той факт, що збільшення концентрації медіатора має місце при неендокринній патології - вегетосудинній дистонії та при гіперплазії щитовидної залози II ступеню, а також у дітей з захворюваннями щитовидної залози без змін функціональної активності останньої, може свідчити про підвищення інтенсивності центральних регуляторних процесів, які використовують ГАМК як медіатор, за умов стресорного стану організму, особливо при появі гіперплазії чи новоутворень щитовидної залози. Відомо, що активація ГАМК-ергічної системи мозку є природним антистресорним механізмом, реалізація його відбувається на рівні вищих вегетативних центрів, які мають властивість обмежувати збудливість структур власне стресорного апарату, тобто гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової та адренергічної систем, і тим самим обмежувати або попереджувати стресорні ушкодження організму [2]. Отже, зменшуючи інтенсивність та час розвитку стресорної реакції ГАМК відіграє важливу роль в адаптації мозку до режиму інтенсивного функціонування, зокрема за умов патології.

Слід зазначити, що у дітей з еутиреоїдними формами зобу реакція ГАМК-ергічної системи на зміни фізіологічного стану організму (фізичне навантаження або сон) залишається у нормі, що може свідчити про збереження антистресорної та нейроендокринної функцій

ГАМК-ергічної системи мозку у дітей, які страждають на цю патологію. З іншого боку, більш виражені зрушення базального рівня ГАМК у дітей з токсичним дифузним зобом порівняно з еутиреоїдним і зниження рівня медіатора у хворих на уроджений гіпотиреоз може вказувати також на певну залежність активності ГАМК-ергічної системи у хворих від функціонального стану залози, або про порушення ГАМК-ергічних механізмів регуляції секреції тропних гормонів, зокрема ТТГ, що має значення у патогенезі гіпотиреозу та дифузного токсичного зобу.

Істотне (більше ніж у 6 разів) підвищення вмісту медіатора у крові дітей, які хворіють на рак щитовидної залози, при відсутності порушень функції останньої, зважаючи на сказане вище, може свідчити про виникнення значної напруги центральної ГАМК-ергічної системи. На цьому фоні виявляються вибіркові порушення ГАМК-ергічних механізмів, а саме тих, які залучаються до реалізації стрес-реакції (при засинанні дитини реакція медіаторної системи залишається у нормі). Однією з причин зниження концентрації ГАМК після тиреоїдектомії може бути розвиток тимчасового післяопераційного гіпотиреозу, а збільшення вмісту ГАМК при подовженні післяопераційного терміну пов'язане, можливо, з розвитком рецидивів хвороби (підвищення вмісту ГАМК у крові спостерігали у третини дітей цієї групи).

*T.M.Mishunina, E.V.Bolshova, O.Ya.Samson, V.Ya.Kononenko*

#### CHANGES OF BLOOD GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID CONTENT IN CHILDREN WITH THYROID DISORDERS

Blood GABA level was studied in children with thyroid disorders. Increase of GABA level was revealed in thyroid hyperplasia (11 degree) and euthyroid goites; in blood of children with diffuse toxic goiter there changes are much more significant. In children with thyroid cancer dramatic increase of GABA content was observed; in the nearest time following thyroidectomy blood GABA level decreased to low values, several months later it became normal, in a year and more it became elevated again. In blood from three children with congenital hypothyroidism the level of the mediator was decreased; no changes in GABA level were observed in children with autoimmune thyroiditis. Two hours after falling asleep blood GABA content lowered both in normal children and those with euthyroid goiter and thyroid cancer. The mediator level elevated sharply after finishing physical exercises in normal children and those with euthyroid goiter, while in children with thyroid cancer response of GABAergic system to physical exercises was opposite and in operated children it was absent.

V.P.Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. - Л.: Медицина, 1973. - 141 с.
2. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - 272 с.
3. Ойвин М.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1967. - № 4. - С. 76-86.
4. Олейник В.А., Бенникова Е.А. Гиперплазия щитовидной железы - норма или патология? // Пробл. эндокринологии. - 1992. - 38, № 4. - С. 13-14.

5. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрхимические аспекты. - М.: Медицина, 1986. - 239 с.
6. Caceres N., Karara A., Rettori V. et al. GABAergic control of TSH secretion. Effect of bicuculline injected in the medial preoptic area and the arcuate nucleus on the release of TSH in the rat // *Commun. biol.* - 1988. - 6, № 4. - P. 383-392.
7. De Nayer Ph., Rennotte B. Effect of the thyroid status on the activity of two enzymes involved in the GABA metabolism in adult rat brain // *Ann. endocrinol.* - 1983. - 44, № 4. - P. 85A.
8. Elias A., Valenta L., Szekeres A. et. al. Regulatory role of gamma-aminobutyric acid in pituitary hormone secretion // *Psychoneuroendocrinology.* - 1982. - 7, № 1. - P. 15-30.
9. Gebauer H. GABA transport in the rat thyroid // *Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* - 1981. - 317, № 1. - P. 61-66.
10. Gebauer H., Crailsheim K. Gamma-aminobutyrate transaminase in the rat thyroid // *Acta endocrinol.* - 1981. - 97, Suppl. № 243. - P. 58.
11. Grewal D., Ahluwalia P., Signal R. Modification of hyperthyroidism - induced changes in central GABA levels by diazepam // *Neuroendocrinol. Lett.* - 1982. - 4, № 4. - P. 233-238.
12. Kalaria R., Prince A. Decreased neurotransmitter receptor binding in striatum and cortex from adult hypothyroid rats // *Brain Res.* - 1986. - 364, № 2. - P. 268-274.
13. Messer A., Maskin P., Snodgrass G. Effects of triiodothyronine (T<sub>3</sub>) on the development of rat cerebellar cells in culture // *Int. J. Dev. Neurosci.* - 1984. - 2, № 3. - P. 277-285.
14. Mousah H., Jacqmin P., Lesne M. The quantification of gamma-aminobutyric acid in the cerebrospinal fluid by radioreceptor assay // *Clin. Chim. acta.* - 1987. - 170, № 2-3. - P. 151-159.
15. Petty F., Coffman J. Plasma GABA: a possible indicator of altered GABA function in psychiatric illness // *Neuropharmacology.* - 1984. - 23, № 7B. - P. 859-860.
16. Tatsuoka Y., Kato Y., Imura H. Inhibition by DN-1417 (a TRH derivative) of <sup>3</sup>H-GABA binding in the rat brain // *Neurosci. Lett.* - 1983. - 42, № 2. - P. 149-154.

Ін-т ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П.Комісаренка АМН України, Київ

Матеріал надійшов  
до редакції 20.06.94