

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

# Ендокринологія

## ENDOKRYNOLOGIA

**2017**

TOM 22, № 4  
VOLUME 22, No. 4

Науково-практичний медичний журнал  
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.  
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ  
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2017  
© Видавничий дім Медкнига, 2017

# Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2017

Том 22, № 4

Volume 22, No. 4

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до

Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]

КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]

МИКОША О.С. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]

ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]

Богданова Т.І., Боднар П.М., Большова О.В., Гульчій М.В., Зубкова С.Т., Караченцев Ю.І.,

Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М.,

Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г.

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),  
Кирилюк М.Л. (Київ), Ларін О.С. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ),  
Томас Дж. (Велика Британія), Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Ямашіта С. (Японія)

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,

вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96

E-mail: iem\_admi@bigmir.net

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті <http://www.endokrynologia.kiev.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки

ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України» от 19.09.2017 (протокол № 11)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.*

*Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.*

*Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: Видавничий дім Медкнига, [www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007

Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56

Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05

Адреса: вул. Вишгородська, 12, м. Київ, 04074, Україна

Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 24.11.2017. Наклад 4000 прим.

Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2017

© Видавничий дім Медкнига, 2017

## Зміст/ Table of contents

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

305 Асоціація поліморфізму генів BCL-2 (rs17759659), CTLA-4 (rs231775), APO-1 / Fas (rs2234767) з активністю проліферації й апоптозу в тиреоїдній тканині хворих із вузловими формами зоба

*Шеремет М.І., Сидорчук Л.П., Шидловський В.О., Беденюк А.Д., Курочкін Г.С., Левицький А.В.*

315 Specific features of hemodynamics in individuals with different body mass: correlation with composition of the body and insulin resistance

*Misiura K.V.*

326 Стан когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу

*Жердьова Н.М., Маньковський Б.М.*

331 Оптимізація прегравідарної підготовки ендометрія як передумова запобігання репродуктивним втратам у жінок із замерлою вагітністю в анамнезі

*Семенюк Л.М., Воронкова Н.М.*

336 Рівень експресії чинника транскрипції c-fos у надниркових залозах щурів за умов гальмування активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикальної системи

*Калінська Л.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І.*

341 Ліпіди жовчі самців щурів за умов блокади андрогенових рецепторів флутамідом

*Чернуха І.С., Решетник Є.М., Весельський С.П., Резніков О.Г., Макаrchuk М.Ю.*

**ОГЛЯДИ**

347 Репродуктивна функція у хворих на рак щитоподібної залози чоловіків

*Лучицький Є.В., Лучицький В.Є., Зубкова Г.А., Рыбальченко В.М., Складанна І.І., Гулеватий С.В.*

**ORIGINAL PAPERS**

305 Association of BCL-2 (rs17759659), CTLA-4 (rs231775), APO-1 / Fas (rs2234767) gene polymorphisms with activity of proliferation and apoptosis in thyroid tissue of patients with nodular forms of goiter

*Sheremet M.I., Sydoruk L.P., Shidlovskiy V.O., Bedenyuk A.D., Kurochkin H.S., Levitsky A.V.*

315 Стан гемодинаміки в осіб із різною масою тіла: взаємозв'язок зі складом тіла та інсулінорезистентністю

*Місюра К.В.*

326 The state of cognitive function in patients with type 1 diabetes mellitus

*Zherdova N.N., Mankovsky B.N.*

331 Optimization of renewal of reproductive function of women with missed abortion and the pathology of the endometrium

*Semeniuk L.M., Voronkova N.M.*

336 Expression level of transcription factor c-fos in rat adrenal glands under inhibition of angiotensin-converting enzyme activity in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system

*Kalynska L.M., Levchuk N.I., Kovzun O.I.*

341 Lipids in bile of male rats under the blockaded androgen receptors conditions

*Chernuha I.S., Reshetnik Ye.N., Veselsky S.P., Reznikov A.G., Makarchuk M.Yu.*

**REVIEWS**

347 Reproductive function in men with thyroid cancer

*Lucytsky Ye.V., Luchytsky V.Ye., Zubkova H.A., Rybalchenko V.M., Skladanna I.I., Gulevatiy S.V.*

## Зміст/ Table of contents

**ЛЕКЦІЇ**

- 356 Спорадический полигланулярный первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы и собственные данные). Консенсус Европейского общества эндокринных хирургов (6<sup>th</sup> Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28<sup>th</sup>-30<sup>st</sup> 2015, Varna, Bulgaria)

*Коваленко А.Е., Люткевич А.В., Болгов М.Ю., Таращенко Ю.Н.*

- 375 Зміни в патологічній діагностиці пухлин щитоподібної залози після впровадження в практику 4-го видання Гістологічної класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ і 8-го видання класифікації TNM, які можуть впливати на тактику хірургічного лікування

*Богданова Т.І., Зурнаджи Л.Ю., Коваленко А.Е., Болгов М.Ю., Чернишов С.В., Тронько М.Д.*

- 381 Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложненной сахарного диабета. Сообщение II. Эндотелиальная дисфункция как основное патогенетическое звено сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа

*Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Быць Т.Н.*

**АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

- 390 До історії кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

*Боднар П.М., Комісаренко Ю.І., Михальчишин Г.П.*

- 395 Некролог

- 396 Правила цитування та оформлення списку використаних джерел

- 397 **Анонси**

**LECTURE**

- 356 Polyglandular sporadic primary hyperparathyroidism (review of the literature and our own data) 6<sup>th</sup> Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28<sup>th</sup>-30<sup>st</sup> 2015, Varna, Bulgaria

*Kovalenko A.Ye., Liutkevich A.V., Bolgov M.Yu., Tarashchenko Yu.N.*

- 375 Changes in the pathological diagnoses of thyroid tumors after the introduction into practice of the 4<sup>th</sup> edition of the Histological classification of tumors of the endocrine organs of WHO, and the 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification, which can influence the tactics of surgical treatment

*Bogdanova T.I., Zurnadzhi L.Yu., Kovalenko A.E., Bolgov M.Yu., Chernishev S.V., Tronko M.D.*

- 381 Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message II. Endothelial dysfunction as the main pathogenetic link of vascular complications of type 2 diabetes

*Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Byts T.N.*

**ACTUAL INFORMATION**

- 390 The History of the Department of Endocrinology National Medical University named after O.O. Bogomolets

*Bodnar P.M., Komissarenko Yu.I., Mikhalchyshyn H.P.*

- 395 Obituary

- 396 Referenses rules

- 397 **Announcement**

# Асоціація поліморфізму генів BCL-2 (rs17759659), CTLA-4 (rs231775), APO-1/Fas (rs2234767) з активністю проліферації й апоптозу в тиреоїдній тканині хворих із вузловими формами зоба

М.І. Шеремет<sup>1</sup>,  
Л.П. Сидорчук<sup>1</sup>,  
В.О. Шідловський<sup>2</sup>,  
А.Д. Беденюк<sup>2</sup>,  
Г.С. Курочкін<sup>3</sup>,  
А.В. Левицький<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

<sup>3</sup>Державний університет медицини та фармації ім. Н. Тестеміцану, м. Кишинів, Молдова

**Резюме.** Мета — порівняльний аналіз процесів апоптозу та проліферативної активності у вузловій і псевдовузловій тканині щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих на вузловий зоб на тлі аутоімунного тиреоїдиту (ВЗАІТ) та аденому щитоподібної залози (АЩЗ) та в морфологічно незміненій тканині шляхом дослідження експресії/щільності маркерів Fas/FasL, Bcl-2, p53 і Ki-67 на тиреоцитах і підрахунку кількості імунореактивних клітин, які експресують зазначені маркери, що регулюють апоптоз і проліферацію за ВЗАІТ та АЩЗ, із використанням імуногістохімічного методу, з урахуванням поліморфізму генів BCL-2 (rs17759659), CTLA-4 (rs231775) і APO-1/Fas (rs2234767).

Встановлено, що у хворих на ВЗАІТ та АЩЗ активуються декілька ланок механізму апоптозу тиреоцитів із перевагою Fas-індукованої, що асоціюється з геном BCL-2 (rs17759659) і майже в 6 разів слабше з промотором гена CTLA-4 (rs231775), через виражену експресію Fas і FasL на поверхні клітин вузлової та псевдовузлової тканини ЩЗ (частіше в носіїв GG-генотипу гена BCL-2 — на 18,54% і 36,18% відповідно), що свідчить про ініціацію зовнішнього шляху апоптозу через каспазний механізм (ефекторну каспазу 8).

**Ключові слова:** вузловий зоб, аутоімунний тиреоїдит, аденома щитоподібної залози, поліморфізм APO-1/Fas, CTLA-4 і BCL-2 генів.

\* Адреса для листування (Correspondence): Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.  
E-mail: zdovado@ukr.net

© М.І. Шеремет, Л.П. Сидорчук, В.О. Шідловський, А.Д. Беденюк, Г.С. Курочкін, А.В. Левицький

## Вступ

Захворюваність на аутоімунний тиреоїдит (АІТ) із кожним роком зростає, наступними роками очікується збереження цієї тенденції [1-5]. Дедалі частіше після операцій на ЩЗ із приводу вузлів діагностується ВЗАІТ [6-9]. Водночас зростає число не цілком обґрунтованих операцій на залозі, причиною яких є псевдовузли або підозра на злоякісну трансформацію тканини. Все це пов'язано з труднощами діагностики самого АІТ і вузлів на його тлі на передопераційному етапі. Супутній АІТ значно ускладнює діагностику вузлового зоба.

Одним із механізмів пухлинної трансформації та прогресії є порушення регуляції клітинного циклу з пригніченням апоптозу та активацією проліферації. Перспективним внутрішньоклітинним маркером проліферації є білок Ki-67, антитіла до якого розпізнають ДНК-зв'язаний ядерний протеїн, наявний в ядрах клітин на стадіях клітинного циклу, за винятком G0 і початкової стадії G1. Після виходу клітин із мітичного циклу антиген не виявляється [3, 7-9]. Діагностично значущим онкомаркером є білок p53, що експресується в усіх клітинах організму, активується після ушкоджень генетичного апарату, а також унаслідок стимулів, які можуть призвести до подібних пошкоджень, або є сигналом несприятливого стану клітини (стресу). Результатом його активації є зупинка клітинного циклу та реплікації ДНК, а за надмірного стресового сигналу — запуск апоптозу. Функція антиапоптичного білка p53 полягає у видаленні з пулу потенційно онкогенних клітин. Майже в 50% випадків злоякісних пухлин людини, в тому числі й ЩЗ, діагностують втрату функції білка p53 [10, 11-13, 17].

Загибель клітин опосередковується також взаємодією поверхневих клітинних рецепторів Fas/FasL або CD95L (трансмембранний протеїн II типу, що належить до сімейства чинників некрозу пухлин (TNF), який експресується на цитотоксичних Т-лімфоцитах) й активується через каспазний механізм запуску апоптозу. Це є важлива ланка патологічного процесу для підтримки гомеостазу клітин імунної системи та захисних сил організму. Апоптоз через систему Fas/FasL є також важливим шляхом знищення цитотоксичних Т-клітин [14-17].

Окрім того, дослідженнями останніх років доведено, що мутації, надто регуляторних генів, спричиняють розвиток тиреопатій, у тому числі АІТ [18, 19]. Важливу роль у розвитку АІТ відіграє поліморфізм генів інгібіторів активації Т-лімфоцитів CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated-protein 4) і PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22). Ген *CTLA4* розглядається як один із найбільш імовірних генів-кандидатів, асоційованих з аутоімунними захворюваннями ЩЗ [9, 16, 22, 23]. CTLA-4, також відомий як CD152, — член суперсімейства імуноглобулінів, експресується на активованих Т-лімфоцитах і є ко-стимулюючою молекулою. CTLA4, подібно CD28, зв'язується з CD80 і CD86 на антиген-презентуючих клітинах і діє як негативний регулятор Т-клітинної активації. За даними низки авторів, поліморфні варіанти генів *CTLA-4* і PTPN-22 є маркерами генетичної схильності до АІТ [20-24].

Описано поліморфізм інших генів, які впливають на функцію ЩЗ: ген регулятора апоптозу *BCL-2* (B-cell lymphoma 2) (*rs17759659*), *APO-1/Fas* (apoptosis antigen 1 / cluster of differentiation 95 (CD95) (*rs2234767*)), локуси, асоційовані з АІТ, наявні на хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22) і 13 (13q32), тощо [25-29].

Натомість оцінка маркерів, які регулюють апоптоз (білок p53, Bcl-2, Fas-система), маркерів проліферації (білок Ki-67), а також їх зв'язок із поліморфізмом генів, що асоціюються з апоптозом, роль у цьому процесі аутоімунних реакцій є недостатньо вивченими та вимагають подальших досліджень.

**Мета дослідження** — вивчення показників апоптозу та проліферації (експресія/щільність) маркерів Fas/FasL, Bcl-2, p53 і Ki-67 на клітинах у ділянках лімфоїдної інфільтрації та деструкції тиреоцитів, а також у морфологічно незмінених ділянках тканини ЩЗ (контроль), і підрахунок кількості імунореактивних клітин, які експресують зазначені маркери, що регулюють апоптоз і проліферацію за АІТ та АЩЗ, із використанням імуногістохімічного методу, з урахуванням поліморфізму генів *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*) і *APO-1/Fas* (*rs2234767*).

## Матеріали та методи

Упродовж 2013-2016 рр. на базі Чернівецької обласної клінічної лікарні обстежено 125 жінок із хірургічною патологією ЩЗ, в 95 з яких діагностовано ВЗАІТ. Вік пацієнтів коливався від 23 до 72 років. Діагноз було встановлено клінічно, лабораторно (АТПО — 60-250 ОД/мл; АТТГ — 60-500 ОД/мл; ТТГ — 4-10 мОД/л) за допомогою імуноферментного аналізу; за допомогою УЗД ЩЗ (форма, розміри, ехоцильність, наявність об'ємних утворень) і підтверджено морфологічно після хірургічного лікування.

Серед пацієнтів виділено групу з 30 жінок, у яких за даними УЗД, тонкогорткової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) і гістологічного дослідження після операції було діагностовано аденому ЩЗ. Цю групу виділено через значне поширення цієї патології серед вузлових форм зоба. У даній групі проводили дослідження паренхіми, неуразеної вузлом, морфологічно незміненої, контрлатеральної частки ЩЗ. Ці показники були контролем.

Усім хворим виконано оперативне втручання за загальноприйнятими показаннями. Обсяг операції — від гемітиреоїдектомії до тиреоїдектомії. Після проведеного втручання тканину ЩЗ забирали для імуногістохімічного дослідження не пізніше ніж за 30 хв по операції. У хворих на АЩЗ окремо брали для дослідження незмінену тканину протилежної частки ЩЗ та аденоматозну тканину. У хворих на ВЗАІТ забирали уражену вузлову тканину. Шматочки тканини масою 100-300 мг доправляли на льоду в лабораторію й одразу розрізали на 4-6 частин масою в середньому по 50-70 мг кожен, закривали в спеціальний пластиковий контейнер і зберігали за температури  $-70^{\circ}\text{C}$  до виконання основних досліджень.

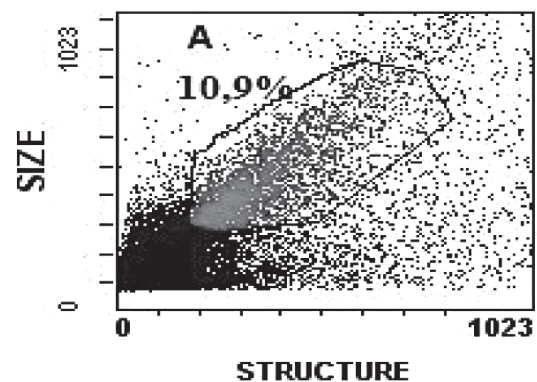
Заморожені фрагменти тканини переміщали на предметне скло, роздрібнювали скальпелем на маленькі шматочки у фосфатно-солевому буфері (ФСБ), збирали в пластикову пробірку об'ємом 5-10 мл, додаючи 1-2 мл ФСБ, що містив 0,25% розчин трипсину та ЕДТА 1 ммоль. Інкубували 2 години за температури  $37^{\circ}\text{C}$  у режимі постійного перемішування. Струшували на гомогенізаторі фірми Vortex і переливали рідину в конічну пробірку через нейлонові фільтри Filcons діаметром 35-

50 мкм фірми Partec (Німеччина). Відмивали суспензію 2 рази у ФСБ і за допомогою центрифугування ресуспендували осад, додаючи або видаляючи необхідну кількість ФСБ до кінцевої концентрації  $1-2 \times 10^6$  клітин у літрі. Кінцеву концентрацію визначали на апараті MICROS60-ot фірми ABX DIAGNOSTICS (Франція), який дозволяє розрахувати загальну кількість клітин за їх розмірами. З отриманої гетерогенної суспензії готували цитологічний препарат, який досліджували з метою підтвердження виданих раніше гістологічних висновків про належність препарату певним нозологіям.

В імуногістохімічних реакціях використовували моноклональні антитіла до таких антигенів: Mouse Human Ki-67 FITC Clone MIB-1; Anti-p53 Protein Monoclonal Antibody, FITC Conjugated, Clone DO-7; Mouse Anti-Human Apoptosis Regulator Bcl-2 (BCL2) Monoclonal, Unconjugated, Clone 124 antibody; Mouse Anti-Human CD95 Monoclonal Antibody, Unconjugated, Clone FAS18; Mouse Anti-Human CD95L Monoclonal Antibody, Unconjugated, Clone NOK-1 фірми Dako Denmark A/S (Данія).

Щільність експресії мембранних/внутрішньоклітинних рецепторів оцінювали в умовних одиницях (у.о.) за середньою інтенсивністю флуоресценції (MFI), пропорційною номеру каналу, виміряного в логарифмічному режимі.

Для підрахунку клітин оцінювали показники проліферації та апоптозу в ділянках дослідження, використовуючи гейтування (рис.), коли визначається вікно, куди потрапляють клітини розміром до 25 мкм.



**Рис.** Гістограма зони дослідження гетерогенної суспензії тканини ЩЗ з обмеженою зоною гейтування (А).

## Оригінальні дослідження

Визначали кількість клітин та їх щільність із маркерами, розподіленими на поверхні клітин, Fas, FasL і внутрішньоклітинних маркерів проліферації Ki-67 та апоптозу Bcl-2, p53. Фенотипування проводили на проточному цитофлуориметрі FACS Calibur фірми BD Biosciences (США) з підрахунком 100 000 клітин у зразку і розрахунком відносної кількості клітин, а також показника щільності експресії рецепторів на клітинах або групі клітин. Цифрові дані (гістограми) у вигляді файлів (LMD) аналізували спеціальною аналітичною програмою СХР ver.2.2.

Генетичні дослідження виконували в лабораторії генетики на базі Державного університету медицини та фармації ім. М. Тестеміцану (Республіка Молдова).

Для проведення генетичних досліджень в усіх пацієнтів і донорів (n=25) забирали по 1 мл цільної венозної крові, дотримуючи всіх правил біоетики. Венозну кров зберігали в пробірках із K2-EDTA.

Виділення ДНК проводили набором реактивів Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification kit (#K0721, Thermo Fisher Scientific) згідно з інструкцією, з інкубацією з протеїназою K упродовж ночі для цілковитого лізису клітин. Очищену ДНК розбавляли в Elution Buffer і проводили на спектрофотометрі Nanodrop2000C. Лише проби з концентрацією не нижче від 15 нг/мкл і співвідношенням A(260/280) між 1,7 і 2,0 використовували для генотипування. Отримані екстракти розділяли на аліквоти, одну з яких поміщали в холодильник (4°C) до моменту використання, а інші заморожували за -20°C. Усі проби доводили до концентрації ДНК 2 нг/мкл.

Для генотипування вибраних точкових поліморфізмів застосовували техніку TaqMan. Вивчали поліморфізми, позначені референтним номером SNP ID згідно з базою даних dbSNP. Для тестування кожного з поліморфізмів використовували TaqMan® SN Genotyping Assays (40X) (4351379, Thermo Fisher Scientific) (табл. 1).

Об'єм реакційної суміші становив 5 мкл: 2,5 мкл реактиву TaqMan Genotyping MasterMix (20X) (4371355, Thermo Fisher Scientific), 0,25 мкл розчину зондів і 2,25 мкл розчину ДНК. Генотипування проводили на інструменті Quant Studio 6 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific), 384-лунковий блок.

**Таблиця 1.** Нуклеотидна послідовність регіону, що включає аналізований поліморфізм

Референт-ний номер тесту SNP ID	Номер тесту (Assay ID*)	Фрагмент регіону, що включає аналізований поліморфізм
rs231775 (CTLA4)	C_2415786 _20	GCACAAGGCTCAGCTGAACCTGGCT[A/G] CCAGGACCTGGCCCTGCACTCTCCT
rs17759659 (BCL2)	C_33628167 _10	TCTTCTTACCAAAGATTCAACAATAC[A/G] GTGTTGATGGGAACGTGACCTAGTT
rs2234767 (FAS)	C_12123966 _10	CAGAGTGTGTGCAACAAGGCTGGCAC[A/G] CCCAGGGTCTTCTCATGGCACTAA

Примітка: згідно з даними сайту [www.thermofisher.com](http://www.thermofisher.com) [30-32].

Ампліфікацію проводили за таких умов:

Активация	10 хв	95°C	
Денатурація	15 с	92°C	40*/60**
Відпал/елонгація	1 хв	60°C	циклів

Примітка: \* — для ампліфікації поліморфізмів, асоційованих із генами CTLA-4 і Fas; \*\* — для ампліфікації поліморфізмів, асоційованих із генами Bcl-2.

Для аналізу використовували програму QuantStudio™ Real-Time PCR (v.1.3).

Основну частину статистичного аналізу проведено з використанням програми Statistica 7.0 (SPSS). Номінальні дані наведено у вигляді кількісних і відносних значень. Відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді — Вайнберга перевіряли за допомогою Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology Studies (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Для порівняння розподілу генотипів у дослідній і контрольній групах застосовували  $\chi^2$ -критерій Пірсона. Вірогідність відмінностей середніх величин у групах із різними генотипами визначали за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Вплив чинників на розвиток патології ШЗ оцінювали за допомогою моделі бінарної логістичної регресії за величиною відносного ризику (RelR), відношенням ризиків (RR) і відношенням шансів (OR) із 95% довірчим інтервалом [95% CI] з урахуванням критерію  $\chi^2$  (df=1). Різницю вважали вірогідною за  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Кількість клітин і щільність рецепторів із маркерами, розподіленими на поверхні клітин (Fas, FasL), і внутрішньоклітинних маркерів проліферації (Ki-67) та апоптозу (Bcl-2, p53) з урахуванням поліморфних варіантів гена Bcl-2 (rs17759659) наведено в табл. 2. Кількість імунореактивних клітин, які експресують

на поверхні трансмембранний білок Fas, була вірогідно більшою в гомозиготних носіїв мінорної G-алелі гена *BCL-2*, ніж у носіїв основної A-алелі (AA- і AG-генотипи) на 18,54% ( $p_{AA}=0,043$ ) і 36,18% ( $p_{AG}=0,018$ ). За рештою показників (кількість клітин із рецепторами до FasL і внутрішньоклітинних маркерів апоптозу p53, Bcl-2 і проліферації Ki-67, а також щільність цих маркерів як на поверхні, так і всередині клітини) з урахуванням поліморфізму гена *BCL-2* (*rs17759659*) не встановлено вірогідної різниці з контролем. За результатами порівняння з референтними значеннями контрольної групи загалом встановили у хворих на патологію ШЗ вірогідно вищі показники кількості клітин із рецепторами до Fas, FasL, Bcl-2 і Ki-67 ( $p<0,055-0,001$ ). Натомість щільність рецепторів Fas і FasL на поверхні тиреоцитів, навпаки, була вірогідно нижчою, ніж у контролі ( $p<0,05$ ), що не мало залежності від поліморфних варіантів гена *BCL-2*. Показники проліферації Ki-67 та апоптозу через білки Bcl-2 і p53 у хворих на ВЗАІТ та АЩЗ із щільністю відповідних білків всередині клітини вірогідно перевищували такі в групі контролю ( $p<0,05$ ).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію промотора гена *BCL-2* (*rs17759659*) із кількістю клітин, що експресують Bcl-2 ( $F=7,25$ ,  $p<0,001$ ), p53 ( $F=10,58$ ,  $p<0,001$ ), Fas ( $F=25,33$ ,  $p<0,001$ ), FasL ( $F=7,18$ ,  $p=0,001$ ), Ki-67 ( $F=3,60$ ,  $p=0,03$ ), щільністю рецепторів FasL ( $F=9,74$ ,  $p<0,001$ ) і маркера проліферації білка Ki-67 ( $F=13,20$ ,  $p<0,001$ ).

Щільність рецепторів і кількість імунореактивних клітин-маркерів апоптозу та проліферації в тканині ШЗ з урахуванням поліморфних варіантів гена *CTLA-4* (*rs231775*) наведено в таблиці 2.

Щільність внутрішньоклітинного білка, що регулює процес проліферації, Ki-67 вірогідно переважала в носіїв мінорної алелі G (AG-, GG-генотипи) гена *CTLA-4* над такою в носіїв AA-генотипу на 10% ( $p=0,033$ ) і 11,5% ( $p=0,046$ ) відповідно. За рештою маркерів вірогідних відмінностей залежно від поліморфізму гена *CTLA-4* (*rs231775*) не встановлено. Кількість клітин із рецепторами до Fas, FasL і Ki-67, а також щільність внутрішньоклітинних антиапоптичних білків (p53 і Bcl-2) і проліферації (Ki-67) вірогідно переважали значення контрольної групи ( $p\leq 0,048-0,001$ ).

**Таблиця 2.** Щільність рецепторів і кількість клітин-маркерів апоптозу та проліферації в тканині щитоподібної залози з урахуванням поліморфних варіантів гена *BCL-2* (*rs17759659*), M $\pm$ m

Показник	Контроль (морфологічно незмінена тканина ШЗ), n=25	Генотипи за геном <i>BCL-2</i>		
		AA (n=10)	AG (n=110)	GG (n=5)
Кількість клітин Fas, %	0,79 $\pm$ 0,04	23,28 $\pm$ 2,30 $p<0,001$	18,24 $\pm$ 3,89 $p<0,001$	28,58 $\pm$ 0,55 $p_{AA}=0,043$ $p_{AG}=0,018$
Щільність рецепторів Fas, у.о.	13,82 $\pm$ 0,40	6,75 $\pm$ 1,25 $p<0,001$	7,38 $\pm$ 1,12 $p<0,001$	6,45 $\pm$ 0,95 $p<0,001$
Кількість клітин FasL, %	3,85 $\pm$ 0,16	11,93 $\pm$ 1,71 $p=0,003$	10,57 $\pm$ 1,34 $p=0,002$	12,14 $\pm$ 1,45 $p=0,002$
Щільність рецепторів FasL, у.о.	11,13 $\pm$ 0,85	7,57 $\pm$ 0,96 $p=0,009$	8,29 $\pm$ 0,64 $p=0,009$	7,34 $\pm$ 0,39 $p=0,005$
Загальна кількість клітин p53, %	64,14 $\pm$ 1,89	67,79 $\pm$ 1,27	59,47 $\pm$ 7,0	68,02 $\pm$ 1,52
Щільність білка p53, (загальна), у.о.	1,41 $\pm$ 0,05	3,46 $\pm$ 0,93 $p=0,035$	3,86 $\pm$ 0,58 $p=0,004$	3,60 $\pm$ 0,94 $p=0,028$
Кількість клітин Ki-67, %	1,16 $\pm$ 0,05	4,26 $\pm$ 0,53 $p=0,001$	3,73 $\pm$ 0,81 $p=0,001$	4,46 $\pm$ 1,40 $p=0,026$
Щільність білка Ki-67, у.о.	1,20 $\pm$ 0,07	1,77 $\pm$ 0,18 $p=0,006$	2,11 $\pm$ 0,22 $p=0,005$	1,88 $\pm$ 0,24 $p=0,012$
Кількість клітин Bcl-2, %	73,05 $\pm$ 1,35	80,66 $\pm$ 2,99 $p=0,027$	78,22 $\pm$ 2,44 $p=0,055$	81,23 $\pm$ 3,47 $p=0,037$
Щільність білка Bcl-2, у.о.	3,86 $\pm$ 0,16	7,18 $\pm$ 1,57 $p=0,043$	6,62 $\pm$ 1,07 $p=0,013$	7,40 $\pm$ 1,49 $p=0,026$

Примітка:  $p$  — вірогідність різниці з контрольним показником;  
 $p_{AA}$  — вірогідність різниці з показником носіїв AA-генотипу;  
 $p_{AG}$  — вірогідність різниці з показником носіїв AG-генотипу.

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію промотора гена *CTLA-4* (*rs231775*) із кількістю клітин, що експресують p53 ( $F=8,35$ ,  $p<0,001$ ), Fas ( $F=4,23$ ,  $p=0,017$ ), FasL ( $F=5,61$ ,  $p=0,005$ ), Ki-67 ( $F=3,72$ ,  $p=0,027$ ), і щільністю рецепторів Fas ( $F=17,17$ ,  $p=0,001$ ), антиапоптичних Bcl-2 ( $F=3,09$ ,  $p=0,049$ ) і p53 ( $F=18,18$ ,  $p<0,001$ ) і маркера проліферації білка Ki-67 ( $F=56,26$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 3).

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 3.** Щільність рецепторів та кількість клітин-маркерів апоптозу і проліферації в тканині щитоподібної залози з урахуванням поліморфних варіантів гена *CTLA-4* (*rs231775*),  $M \pm m$ 

Показник	Контроль (морфологічно незмінена тканина ЩЗ), n=25	Генотипи за геном <i>CTLA-4</i>		
		AA (n=59)	AG (n=62)	GG (n=4)
Кількість клітин Fas, %	0,79±0,04	18,62±4,20 p<0,001	18,90±4,02 p<0,05	12,81±1,25 p<0,001
Щільність рецепторів Fas, у.о.	13,82±0,40	7,48±1,32 p=0,003	7,10±1,80 p=0,007	10,12±1,05 p=0,01
Кількість клітин FasL, %	3,85±0,16	10,64±1,40 p=0,003	10,81±1,26 p=0,002	8,52±1,18 p=0,006
Щільність рецепторів FasL, у.о.	11,13±0,85	8,20±0,61 p=0,009	8,15±0,57 p=0,004	8,19±0,47 p=0,005
Загальна кількість клітин p53, %	64,14±1,89	61,46±4,39	58,39±5,26	65,03±2,90
Щільність білка p53, (загальна), у.о.	1,41±0,05	3,71±0,41 p=0,002	4,01±0,35 p<0,05	3,03±0,56 p=0,008
Кількість клітин Ki-67, %	1,16±0,05	3,71±0,62 p=0,005	3,89±0,63 p=0,004	3,09±0,77 p=0,019
Щільність білка Ki-67, у.о.	1,20±0,07	2,0±0,08 p<0,001	2,20±0,11 p<0,05 p <sub>AA</sub> =0,033	2,23±0,08 p<0,001 p <sub>AA</sub> =0,046
Кількість клітин Bcl-2, %	73,05±1,35	78,49±3,24	78,40±2,36	77,21±4,82
Щільність білка Bcl-2, у.о.	3,86±0,16	6,61±0,60 p=0,004	6,79±0,64 p=0,003	6,08±1,0 p=0,037

Примітка: p — вірогідність різниці з контрольним показником;  
 p<sub>AA</sub> — вірогідність різниці з показником носіїв AA-генотипу;  
 p<sub>AG</sub> — вірогідність різниці з показником носіїв AG-генотипу.

Показники щільності рецепторів і кількість клітин-маркерів апоптозу та проліферації в тканині ЩЗ не мали прямої залежності від поліморфних варіантів гена *APO-1/Fas* (*rs2234767*) (табл. 4). Кількість клітин із рецепторами до Fas, FasL і Ki-67, а також щільність внутрішньоклітинних антиапоптичних білків (p53 і Bcl-2) і проліферації (Ki-67) вірогідно перевищували показники групи контролю ( $p \leq 0,019-0,001$ ).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію промотора гена *APO-1/Fas* (*rs2234767*) із кількістю клітин, що експресують FasL ( $F=8,37$ ,  $p=0,005$ ), і щільністю рецепторів Fas ( $F=115,28$ ,  $p<0,001$ ) і внутрішньоклітинного протеїну p53 ( $F=10,62$ ,  $p=0,001$ ).

**Таблиця 4.** Щільність рецепторів і кількість клітин-маркерів апоптозу і проліферації в тканині щитоподібної залози з урахуванням поліморфних варіантів гена *APO-1/Fas* (*rs2234767*),  $M \pm m$ 

Показник	Контроль (морфологічно незмінена тканина ЩЗ), n=25	Генотипи за геном <i>APO-1/Fas</i>	
		AG (n=23)	GG (n=102)
Кількість клітин Fas, %	0,79±0,04	17,70±4,35 p<0,001	18,75±4,25 p<0,001
Щільність рецепторів Fas, у.о.	13,82±0,40	7,10±1,80 p=0,007	10,12±1,05 p=0,009
Кількість клітин FasL, %	3,85±0,16	7,95±1,17 p=0,008	7,25±1,02 p=0,009
Щільність рецепторів FasL, у.о.	11,13±0,85	10,30±1,42	10,73±1,33
Загальна кількість клітин p53, %	64,14±1,89	60,83±4,59	60,09±4,83
Щільність білка p53, (загальна), у.о.	1,41±0,05	3,58±0,41 p=0,002	3,87±0,38 p=0,001
Кількість клітин Ki-67, %	1,16±0,05	3,72±0,66 p=0,006	3,79±0,63 p=0,004
Щільність білка Ki-67, у.о.	1,20±0,07	2,02±0,20 p=0,006	2,09±0,21 p=0,005
Кількість клітин Bcl-2, %	73,05±1,35	78,34±2,63	78,42±1,81 p=0,02
Щільність білка Bcl-2, у.о.	3,86±0,16	6,49±0,63 p=0,005	6,70±0,58 p=0,003

Примітка: p — вірогідність різниці з контрольним показником;  
 p<sub>AA</sub> — вірогідність різниці з показником носіїв AA-генотипу;  
 p<sub>AG</sub> — вірогідність різниці з показником носіїв AG-генотипу.

За частотою збільшення (помірна, висока) або зменшення кількості клітин і щільності рецепторів, що експресують маркери апоптозу та проліферації, з урахуванням поліморфізму гена *APO-1/Fas* (*rs2234767*) встановлено тенденції, аналогічні наведеним у табл. 3, з різницею в частоті 3,08 і 3,60 раза ( $p<0,001$ ), без вірогідних відмінностей за поліморфними варіантами гена *Fas* (*rs2234767*).

Аналіз маркерів апоптозу та проліферації як чинників ризику виникнення досліджуваної патології ЩЗ засвідчив, що високе компенсаторне підвищення кількості клітин у тканині, що експресують Fas, FasL і Ki-67, і помірне — клітин із Bcl-2 на тлі значного зменшення щільності рецепторів на поверхні клітин із Fas і FasL і підвищення щільності всередині клітини антиапоптичного протеї-

ну Vcl-2 підвищує ризик патології ЩЗ (АІТ та АЩЗ) у 2,79 і 9 разів у носіїв АG- і, надто, АА-генотипів гена *BCL-2* (*rs17759659*) відповідно (OR=7,80 і OR=81,0;  $p<0,001$ ; **табл. 5**). Натомість значне підвищення щільності білка проліферації Ki-67 на тлі сильного (>50 процентиль) і помірного ( $\leq 50$  процентиль) зменшення кількості клітин, що містять протеїн онкосупресії p53 і Vcl-2 білок, є чинником протекції та робить ризик появи АІТ та АЩЗ найнижчим в обстеженій популяції мешканців Північної Буковини незалежно від генотипів гена *BCL-2* (OR=0,01; 95% CI OR: 0,001-0,23 для АА-генотипу і OR=0,13; 95% CI OR: 0,07-0,23 — для АG-генотипу;  $p<0,001$ ).

**Таблиця 5.** Поліморфні варіанти гена *BCL-2* (*rs17759659*) як чинники ризику апоптозу та проліферації в тканині щитоподібної залози пацієнтів із патологією ЩЗ (n=125)

Показник	Генотип за геном BCL-2	RelR	OR	95% CI RR	95% CI OR
Кількість клітин Fas, FasL і Ki-67, % (значне підвищення)	AA	9,0	81,0	1,38-58,44	4,36-1504,5
	AG	2,79	7,80	2,0-3,89	4,28-14,21
Щільність рецепторів Fas і FasL, у.о. (значне зменшення)	AA	9,0	81,0	1,38-58,44	4,36-1504,5
	AG	2,79	7,80	2,0-3,89	4,28-14,21
Щільність білка Ki-67, у.о. (значне підвищення)	AA	0,11	0,01	0,02-0,72	0,001-0,23
	AG	0,36	0,13	0,26-0,50	0,07-0,23
Загальна кількість клітин p53, % (значне зменшення)	AA	0,11	0,01	0,02-0,72	0,001-0,23
	AG	0,36	0,13	0,26-0,50	0,07-0,23
Кількість клітин Vc1-2, % (помірне зменшення)	AA	0,11	0,01	0,02-0,72	0,001-0,23
	AG	0,36	0,13	0,26-0,50	0,07-0,23
Кількість клітин Vc1-2, % (помірне збільшення)	AA	9,0	81,0	1,38-58,44	4,36-1504,5
	AG	2,79	7,80	2,0-3,89	4,28-14,21
Щільність білка Vc1-2, у.о. (значне підвищення)	AA	9,0	81,0	1,38-58,44	4,36-1504,5
	AG	2,79	7,80	2,0-3,89	4,28-14,21

Примітка: RelR (relative risk) — відносний ризик; OR (Odds Ratio) — відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) — довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR),  $p<0,001$  для усіх показників.

Методами клінічної епідеміології встановили, що аналізовані маркери апоптозу та проліферації в тканині ЩЗ (високий вміст у тканині клітин, що експресують Fas, FasL, Ki-67, Vcl-2, значне зменшення щільності рецепторів на поверхні клітин із Fas і FasL і значне зростання щільності протеїну Vcl-2) підвищують ризик патології ЩЗ (АІТ та АЩЗ) у 3,92 рази в носіїв АА-генотипу гена *CTLA-4* (OR=15,34; 95% CI OR: 6,26-37,60;  $p<0,001$ ), у 2,44 рази — в осіб із АG-генотипом гена *CTLA-4* (OR=5,98; 95% CI OR: 2,75-12,98;  $p<0,001$ ) (**табл. 6**), в 3,08 рази — в гомозиготних носіїв основної G-алелі гена *APO-1/Fas* (*rs2234767*) (**табл. 7**) й у 3,60 рази — в гетерозиготних носіїв АG-генотипу цього гена (OR=9,49; 95% CI OR:

**Таблиця 6.** Поліморфні варіанти гена *CTLA-4* (*rs231775*) у тканині щитоподібної залози пацієнтів із патологією ЩЗ (n=125)

Показник	Генотипи за геном CTLA-4	RelR	OR	95% CI RR	95% CI OR
Кількість клітин Fas, FasL і Ki-67, % (значне підвищення)	AA	3,92	15,34	2,33-6,60	6,26-37,60
	AG	2,44	5,98	1,61-3,72	2,75-12,98
Щільність рецепторів Fas і FasL, у.о. (значне зменшення)	AA	3,92	15,34	2,33-6,60	6,26-37,60
	AG	2,44	5,98	1,61-3,72	2,75-12,98
Щільність білка Ki-67, у.о. (значне підвищення)	AA	0,25	0,07	0,15-0,43	0,03-0,16
	AG	0,41	0,17	0,27-0,62	0,08-0,36
Загальна кількість клітин p53, % (значне зменшення)	AA	0,25	0,07	0,15-0,43	0,03-0,16
	AG	0,41	0,17	0,27-0,62	0,08-0,36
Кількість клітин Vc1-2, % (помірне зменшення)	AA	0,25	0,07	0,15-0,43	0,03-0,16
	AG	0,41	0,17	0,27-0,62	0,08-0,36
Кількість клітин Vc1-2, % (помірне збільшення)	AA	3,92	15,34	2,33-6,60	6,26-37,60
	AG	2,44	5,98	1,61-3,72	2,75-12,98
Щільність білка Vc1-2, у.о. (значне підвищення)	AA	3,92	15,34	2,33-6,60	6,26-37,60
	AG	2,44	5,98	1,61-3,72	2,75-12,98

Примітка: RelR (relative risk) — відносний ризик; OR (Odds Ratio) — відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) — довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR),  $p<0,001$  для усіх показників.

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 7.** Поліморфні варіанти гена *APO-1/Fas (rs2234767)* як чинники ризику апоптозу і проліферації в тканині щитоподібної залози пацієнтів із патологією ЩЗ (n=125)

Показник	Генотип за геном APO-1/Fas	RelR	OR	95% CI RR	95% CI OR
Кількість клітин Fas, FasL і Ki-67, % (значне підвищення)	AG	3,60	12,96	1,61-8,05	3,19-52,62
	GG	3,08	9,49	2,15-4,41	5,01-17,96
Щільність рецепторів Fas і FasL, у.о. (значне зменшення)	AG	3,60	12,96	1,61-8,05	3,19-52,62
	GG	3,08	9,49	2,15-4,41	5,01-17,96
Щільність білка Ki-67, у.о. (значне підвищення)	AG	0,28	0,08	0,12-0,62	0,02-0,31
	GG	0,32	0,11	0,23-0,46	0,06-0,20
Загальна кількість клітин p53, % (значне зменшення)	AG	0,28	0,08	0,12-0,62	0,02-0,31
	GG	0,32	0,11	0,23-0,46	0,06-0,20
Кількість клітин Bcl-2, % (помірне зменшення)	AG	0,28	0,08	0,12-0,62	0,02-0,31
	GG	0,32	0,11	0,23-0,46	0,06-0,20
Кількість клітин Bcl-2, % (помірне збільшення)	AG	3,60	12,96	1,61-8,05	3,19-52,62
	GG	3,08	9,49	2,15-4,41	5,01-17,96
Щільність білка Bcl-2, у.о. (значне підвищення)	AG	3,60	12,96	1,61-8,05	3,19-52,62
	GG	3,08	9,49	2,15-4,41	5,01-17,96

Примітка: RelR (relative risk) — відносний ризик; OR (Odds Ratio) — відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) — довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR),  $p < 0,001$  для усіх показників.

5,01-17,96 і OR=12,96; 95% CI OR: 3,19-52,62;  $p < 0,001$  відповідно).

Чинниками, які зменшують імовірність появи АІТ та АЩЗ в обстежених незалежно від генотипів генів *CTLA-4 (rs231775)* та *APO-1/Fas (rs2234767)*, є (табл. 6, 7): високе компенсаторне підвищення щільності білка проліферації Ki-67 і редукція кількості клітин, що містять протеїни p53 або Bcl-2 (OR=0,07-0,17; 95% CI OR: 0,03-0,36;  $p < 0,001$  і OR=0,08-0,11; 95% CI OR: 0,02-0,31;  $p < 0,001$  відповідно).

Отже, у хворих на АІТ та АЩЗ активуються декілька ланок програмованого кілінгу тиреоцитів із перевагою апоптозу, який найсильніше асоціює з промотором гена *BCL-2 (rs17759659)* ( $F=25,33$ ;  $p < 0,001$ ) і майже в 6 разів слабше — з промотором гена *CTLA-4*

( $rs231775$ ) ( $F=4,23$ ,  $p=0,017$ ) через виражену експресію Fas і FasL на поверхні клітин у ділянках лімфоїдної інфільтрації та деструкцію тиреоцитів (сильніше в носіїв GG-генотипу гена *BCL-2* — на 18,54% ( $p_{AA}=0,043$ ) і 36,18% ( $p_{AG}=0,018$ ) відповідно), що свідчить про ініціацію зовнішнього шляху апоптозу через каспазний механізм (ефекторну каспазу 8).

**Висновки**

1. Підвищена експресія Bcl-2 у лімфоцитах ЩЗ хворих на ВЗАІТ і АЩЗ асоціює з промоторним регіоном гена *BCL-2 (rs17759659)* за результатами однофакторного дисперсійного аналізу з невірогідними змінами експресії білка p53.
2. У хворих на ВЗАІТ та АЩЗ збільшується кількість імунореактивних клітин, які експресують Ki-67, і щільність даного протеїну, яка найсильніше асоціює з поліморфним сайтом гена *CTLA-4* і майже в 4 рази слабше — з промотором гена *BCL-2*.
3. Високий вміст у тканині ЩЗ пацієнтів з її хірургічною патологією клітин, що експресують Fas, FasL, Ki-67, Bcl-2, на тлі зменшення щільності рецепторів Fas і FasL на поверхні клітин та значного зростання щільності протеїну Bcl-2 підвищують ризик патології ЩЗ (АІТ та АЩЗ): у 2,79 і 9 разів — у носіїв AG- і, надто, AA-генотипів гена *BCL-2 (rs17759659)* відповідно; у 2,44 та 3,92 рази — в носіїв AG- і AA-генотипів гена *CTLA-4*; в 3,08 та 3,60 рази — в гомозиготних носіїв основної G-алелі та AG-генотипу гена *APO-1/Fas* відповідно.
4. Чинниками протекції, які зменшують імовірність виникнення ВЗАІТ та АЩЗ в обстеженій популяції мешканців Північної Буковини незалежно від генотипів аналізованих генів є: підвищення щільності білка проліферації Ki-67 і редукція кількості клітин, що містять протеїни p53 або Bcl-2.

**Список використаної літератури**

1. Калоева АА, Боташева ВС, Эркенова ЛД. Характер морфологических изменений при эндемическом зобе. Фундаментальные исследования. 2015;1(1):30-40. (Kaloyeva AA, Botasheva VS, Erkenova LD. Character of morphological changes during endemic goiter. Fundamental'nyye issledovaniya. 2015;1(1):30-40).
2. Brix TH, Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the

- aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):457-64.
3. Бондаренко ОО, Шпонька ИС, Гриценко ПА. Использование онкомаркеров в морфологической диагностике эпителиальных опухолей щитовидной железы. *Морфология*. 2010;3(2):12-6. (Bondarenko OO, Shpon'ka IS, Gritsenko PA. The use of tumor markers in the diagnosis of morphological epithelial tumors of thyroid gland. *Morfologiya*. 2010;3(2):12-6).
  4. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*. 2010;20(7):715-25.
  5. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3611-8.
  6. Tsyganenko OS, Voroschuk RS. Immunomorphological reaction in the thyroid tissue in patients with autoimmune thyroiditis in combination with nodular goiter. *Acta Medica. Nicholas Anestiadi, Tenth Congress of the Association of Surgeons of Moldova, Chisinau*. 2007;4(25):51-2.
  7. Sheremet MI, Sydorhuk LP, Shidlovskiy VO, Bedenyuk AD. Research of prognostic markers of proliferation and apoptosis in patients with nodular goiters combined with autoimmune thyroiditis. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2016; 51(4):488-91.
  8. Sheremet MI, Sydorhuk LP, Shidlovskiy VO, Bedenyuk AD, Pashkovska N V, Leonova MO, et al. New prognostic markers of nodular forms of goiter combined with autoimmune thyroiditis. *Journal of Education, Health and Sport* 2017;7 (3):475-82.
  9. Sheremet MI, Shidlovskiy VO, Sydorhuk LP. Assessment of proliferation and apoptosis markers in patients with autoimmune thyroiditis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(1):179-88.
  10. Хази́ев ИВ, Сорокина ВВ. Экспрессия онкомаркеров Ki-67 и p53 у фолликулярных неоплазиях щитовидной железы. *Экспериментальная и клиническая медицина*. 2013;59(2):77-81. (Khazyev IV, Sorokina VV. Expression of tumor markers Ki-67 and p53 in follicular thyroid neoplasia. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna*. 2013;59(2):77-81).
  11. Мужичук ОВ, Винник ЮО, Васько АР, Горбенко ВМ, Гартин ВВ. Молекулярно-генетичні аспекти тиреоїдного канцерогенезу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;3;2 (111):44-9. (Muzhychuk OV, Vinnyk YuO, Vas'ko AR, Horbenko VM, Harhin VV. Molecular-genetic aspects of thyroid carcinogenesis. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*, 2014;3;2 (111):44-9).
  12. Мужичук ОВ, Афанасьева НІ, Мужичук ВВ. Значення прогностичних маркерів пухлинної прогресії P53, P21<sup>WAF1/CIP1</sup>, P63 та KI-67 в пухлинах щитовидної залози. *Вісн. Харк. нац. ун-ту*. 2009;18(879):4-9. (Muzhychuk OV, Afanas'yeva NI, Muzhychuk VV. The value of prognostic markers of tumor progression P53, P21<sup>WAF1/CIP1</sup>, P63 and KI-67 in thyroid tumors. *Visn. Khark. nats. un-tu*. 2009;18(879):4-9).
  13. Choudhury M. Diagnostic utility of Ki-67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule – a cytohistological and radionuclide scintigraphic study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011;54(3):472-5.
  14. Andrikoula M, Kolaitis N, Vartholomatos G, Tsatsoulis A. Serum levels of soluble Fas in patients with multinodular goiter. *Immunol Invest*. 2009;38(5):398-407.
  15. Basolo F, Fiore L, Baldanzi A, Giannini R, Dell'Omodarme M, Fontanini G, et al. Suppression of Fas expression and down-regulation of Fas ligand in highly aggressive human thyroid carcinoma. *Lab. Invest*. 2000 Sep;80(9):1413-9.
  16. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis*; 2005;2:1-21.
  17. Kazakov SP, Kushlinsky NYe. The investigation of CD95, p53, bcl-2 and Ki-67 markers in autoimmune thyroid pathology patients. *First Joint Meeting of European National Societies of Immunology Under the auspices of EFIS and 16th European Congress of Immunology: ECI*. 2006. Sept. 6-9; Paris, France: 547.
  18. Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;13:33-9.
  19. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1600-8.
  20. Биктагірова ЭМ, Кравцова ОА, Саттарова ЛИ, Вагапова ГР. Влияние полиморфизмов генов CTLA-4 и PTPN-22 на риск развития аутоиммунного тиреоидита среди населения республики Татарстан. *Медицинская иммунология*. 2010;12(1-2):103-14. (Biktagirova EM, Kravtsova OA, Sattarova LI, Vagapova GR. Influence of polymorphisms of CTLA-4 and PTPN-22 genes on developmental risk autoimmune thyroiditis among the population of the Republic of Tatarstan. *Meditinskaya limnologiya*. 2010;12(1-2):103-14).
  21. Zhang M, Ni J, Xu WD, Wen PF, Qiu LJ, Wang XS, et al. Association of CTLA-4 variants with susceptibility to inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Hum Immunol*. 2014 Mar;75(3):227-33.
  22. Pastuszak-Lewandoska D, Sewerynek E, Domańska D, Gładys A, Skrzypczak R, Brzezińska E. CTLA-4 gene polymorphisms and their influence on predisposition to autoimmune thyroid diseases (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis). *Arch Med Sci*. 2012 Jul 4;8(3):415-21.
  23. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. CTLA-4 and TNF- $\alpha$  promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(1):319-26.
  24. Ni J, Qiu LJ, Zhang M, Wen PF, Ye XR, Liang Y, et al. CTLA-4 CT60 (rs3087243) polymorphism and autoimmune thyroid diseases susceptibility: a comprehensive meta-analysis. *Endocr Res*. 2014;39(4):180-8.
  25. Man-Man Lu, Qian-Ling Ye, Chen-Chen Feng, Jie Yang, Tao Zhang, Jing LI, et al. Association of FAS gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A case-control study and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2012 Sep; 4(3):497-502.
  26. Qiu H, Tang W, Yin P, Cheng F, Wang L. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphism and Hashimoto's thyroiditis susceptibility: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(2):198-205.
  27. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:19075-80.
  28. Kochetova OV, Gaynullina MK, Viktorova TV. DIO2, TPO, CYP1A1 AND CYP1A2 gene polymorphism in women with thyroid disease. *Gig Sanit*. 2014;3:52-6.
  29. Gözü HI, Özçelik S, Aloğlu M, Şahin A, Temiz S, Dayan A, et al. Is the TSHR D727E polymorphism a genetic predisposition for multinodular goiter in the Turkish population? *Genet Mol Res*. 2016 Aug 5;15(3):385-90.
  30. Population Diversity (Alleles in Ref SNP orientation). / dbSNP Short Genetic Variation // NCBI. – 2017. – URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?searchType=ad hoc\\_search&type=rs&rs=rs17759659](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=ad hoc_search&type=rs&rs=rs17759659).
  31. Population Diversity (Alleles in Ref SNP orientation). / dbSNP Short Genetic Variation // NCBI. – 2017. – URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?searchType=ad hoc\\_search&type=rs&rs=231775](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=ad hoc_search&type=rs&rs=231775).
  32. Population Diversity (Alleles in Ref SNP orientation). / dbSNP Short Genetic Variation // NCBI. – 2017. – URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?searchType=ad hoc\\_search&type=rs&rs=2234767](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=ad hoc_search&type=rs&rs=2234767).

(Надійшла до редакції 18.08.2017 р.)

## Оригінальні дослідження

## Ассоциация полиморфизма генов BCL-2 (rs17759659), CTLA-4 (rs231775), APO-1/Fas (rs2234767) с активностью пролиферации и апоптоза в тиреоидной ткани больных с узловыми формами зоба на фоне аутоиммунного тиреоидита и аденомы щитовидной железы

М.И. Шеремет<sup>1</sup>, Л.П. Сидорчук<sup>1</sup>, В.А. Шидловский<sup>2</sup>,  
А.Д. Беденюк<sup>2</sup>, Г.С. Курочкин<sup>3</sup>, А.В. Левицкий<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

<sup>2</sup> Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, г. Тернополь, Украина

<sup>3</sup> Государственный университет медицины и фармации им. М. Тестемицану, г. Кишинёв, Молдова

**Резюме.** Цель — сравнительный анализ процессов апоптоза и пролиферации в ткани щитовидной железы (ЩЖ) у больных узловым зобом на фоне аутоиммунного тиреоидита (УЗАИТ) и аденомой щитовидной железы (АЩЖ) по сравнению с морфологически неизменной тканью путем исследования экспрессии/плотности маркеров Fas/FasL, Bcl-2, p53 и Ki-67 на тиреоцитах в участках лимфоидной инфильтрации и их деструкции, а также в морфологически неизменных участках тиреоидной ткани, и подсчет количества иммунореактивных клеток, которые экспрессируют указанные маркеры, с использованием иммуногистохимического метода, с учетом полиморфизма генов BCL-2, CTLA-4 и APO-1/Fas. **Результаты.** Установлено, что у больных УЗАИТ и АЩЖ активируются несколько звеньев программируемого киллинга тиреоцитов с преимуществом Fas-индуцированного апоптоза, который ассоциирует с промотором гена BCL-2 и почти в 6 раз слабее с промоторного гена CTLA-4 (rs231775), из-за выраженной экспрессии Fas и FasL на поверхности клеток в участках лимфоидной инфильтрации и деструкции тиреоцитов (сильнее у носителей GG-генотипа гена BCL-2 — на 18,54% и 36,18% соответственно), что свидетельствует об инициации внешнего пути апоптоза через каспазный механизм (эффекторную каспазу 8).

**Ключевые слова:** узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, аденома щитовидной железы, полиморфизмы APO-1/Fas, CTLA-4 и BCL-2 генов.

## Association of BCL-2 (rs17759659), CTLA-4 (rs231775), APO-1/Fas (rs2234767) gene polymorphisms with activity of proliferation and apoptosis in thyroid tissue of patients with nodular forms of goiter

M.I. Sheremet<sup>1</sup>, L.P. Sydoruk<sup>1</sup>, V.O. Shidlovskiy<sup>2</sup>,  
A.D. Bedenyuk<sup>2</sup>, H.S. Kurochkin<sup>3</sup>, A.V. Levitsky<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup> I.Ya. Horbachevsky State Medical University, Ternopil, Ukraine

<sup>3</sup> N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova

**Abstract.** The purpose was a comparative analysis of apoptosis processes and proliferative activity in the thyroid nodular and pseudonodular tissues of patients with nodular goiter against a background of autoimmune thyroiditis (NGAIT) and thyroid adenoma (TA) and in the morphologically unaltered tissue by studying the expression / density of markers Fas/ FasL, Bcl-2, p53 and Ki-67 on the thyrocytes and with counting the number of immunoreactive cells expressing said markers that regulate apoptosis and proliferation for NGAIT and TA, using the immunohistochemical method, taking into account the polymorphism of the genes BCL-2 (rs17759659), CTLA-4 (rs231775) and APO-1/Fas (rs2234767).

It has been established that in patients with NGAIT and TA, several links of thyrocytes apoptosis mechanism with the advantage of Fas-induced, associated with the genome of BCL-2 (rs17759659) and almost 6 times weaker with the promoter of the CTLA-4 gene (rs231775), are activated due to the expression of Fas and FasL on the surface of the cells of the nodular and pseudonodular tissues of the thyroid gland (more often in the carriers of the GG genotype of the BCL-2 gene — 18.54% and 36.18% respectively), which indicates the initiation of the external pathway of apoptosis through the caspase mechanism (effector caspase 8).

**Keywords:** nodular goiter, autoimmune thyroiditis, thyroid adenoma, polymorphisms APO-1/Fas, CTLA-4 and BCL-2 genes.

# Specific features of hemodynamics in individuals with different body mass: correlation with composition of the body and insulin resistance

K.V. Misiura

State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Kharkov, Ukraine

**Abstract. Objective of the work** — to determine changes of hemodynamic parameters by integral rheography of the body technique in Kharkiv adult population with different body mass in correlation to its composition, specifics of adipose tissue accumulation topography, liquid areas, presence and degree of insulin resistance.

**Material and methods.** 250 individuals (mean age  $65.48 \pm 11.86$  year) were examined. Patients with arterial hypertension, coronary artery disease and cardiac failure were excluded from the examination. The body mass index was calculated, waist and hip circumferences were measured in the examined patients; adipose, fat-free active body cell mass, total liquid contents and blood volume were determined by bioimpedance technique; systolic volume, cardiac ejection, systolic and heart indices, integral tonicity coefficient were revealed by integral rheography of the body; systolic and diastolic arterial pressure were measured; HOMA insulin resistance index was determined.

**Results.** It was proved that increasing body mass from normal to overweight and obesity class 1, 2, 3 reveals growing volume of total liquid at statistically valid values  $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ ;  $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively. It was determined that while body mass increases from normal to overweight mass; from obesity class 1 to obesity class 2; from obesity class 2 to obesity class 3, blood level also grows statistically valid ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.014$  and  $p < 0.001$ , respectively).

Patients with overweight body mass, obesity class 1 and class 2 are characterized with absolute increase of systolic heart function according to the determined beat volume and cardiac output. In obesity class 3 relative systolic failure developed relatively to the body square.

For correspondence: State institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems Academy of Medical Science of Ukraine», 10, Alchevskikh Str., 61002, Kharkov, Ukraine, e-mail: nauka@ipep.com.ua

© K.V. Misiura

VERTE ►

## Оригінальні дослідження

Statistically valid correlation between parameters of systolic function and body mass index, accumulation either adipose or fat-free mass in the body was found. It was determined that changes of systemic arterial tone in overweight subjects are mostly connected with contents in the body fat-free tissues.

Evidence of correlation between insulin resistance and levels of systolic volume, cardiac ejection, coefficient of integral tonicity, systolic and diastolic arterial pressure has been confirmed by statistical difference at  $p < 0.001$  level of these parameters in the groups of patients with insulin resistance and normal tissue insulin sensitivity.

**Conclusions.** Representatives of Ukrainian population with overweight body mass of different classes are proved to have correlation between parameters of cardiac systolic function and changes of body composition, liquid areas, degree of accumulated visceral adipose tissue. At insulin resistance evidence, these shifts are intensified.

**Keywords:** overweight body mass, obesity, bioimpedance analysis, liquid areas of the body, integral rheography of the body, hemodynamic parameters.

Disordered hemodynamics in overweight patients is a topical issue both medical and social: obese patients develop blood circulation disorders thrice more frequently compared to those with normal body weight, that increases in them significantly the risk of vascular events onset [1, 2].

It was proved that hemodynamic changes in obesity (OB) are manifested, primarily, in growing (proportionally to body mass growth) of the circulating blood volume (CBV) (total volume of liquid blood in functioning blood vessels); stroke volume (SV) (the volume of blood ejected at each heartbeat) and cardiac output (CO) (the volume of blood ejected by the heart ventricles per minute) [1-6].

It is considered that such SV and CO alterations in overweight individuals are caused by CBV gradual increase under growing blood stream; and risen cardiac output in obesity is a physiological process determined by necessity to meet metabolic needs of the body at growing body mass and heart function, compared to the calculated value for ideal body weight [13]. It causes more quick exhaustion of physiological reserve, enlargement of left ventricular sizes, rigidity of its myocardium, stroke volume [14].

Hemodynamic alterations in overweight body mass are determined, except the above mentioned, by hormonal metabolic changes in the body of those individuals with extra accumulation of adipose tissue. Among them, insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia play the key role. Hyperinsulinemia, enhancing renal sodium retention, favors the further CBV increase.

Under impact of hyperinsulinemia, the central sympathetic nervous system activity is raising, renin-angiotensin-aldosterone system is being activated [15]. Bio inhibition occurs [6]. The fact of the extra fluid accumulation in the body was also confirmed by the own target research which determined fluid areas in the body in Kharkiv city residents with various degrees of overweight. As it was determined, overweight patients develop absolute increase of total water, and total extracellular, including interstitial, and intracellular fluid. The revealed changes grow deeper along with the progression of the obesity degree [7].

In response to the increased CBV and CO in those subjects with no evidence of arterial hypertension (AH), peripheral systemic vascular resistance reduces. Intensity of this process shows negative correlation with the body mass increase, as well [6, 8].

The blood stream growth intensity, and, consequently, CBV increase, depends on the proportion of shares of tissues with different vascularization in the body. Fatless tissues (metabolic active), compared with adipose tissue, are characterized with a greater degree of vascularization. The research which applied bio-impedance technique proved that CBV mostly correlates namely with fatless tissues mass in the body [9, 10].

However, it should be considered that potential capacities of fatless tissues to grow are physiologically limited, and in case of the developed marked OB, potential of their growth may be exhausted long before the growth of

adipose tissue stopped, which (adipose tissue) is capable to demonstrate scores fold overgrowth compared to the physiological norm. At the stage of accumulation of mostly adipose tissue, the dynamics of changing CBV, SV and CO is somewhat modified: adipose tissue is supplied with blood worse than internal organs and muscles, but adipose tissue vascularization is intensive enough and in case of its accumulation in the body its proper blood circulation volume may increase additionally the total volume of circulating blood [6, 11, 12].

In obesity, increased CBV, CO and SV determines the growth of natriuretic peptide total logic activity [16]. Besides, hyperinsulinemia stimulates cell proliferation of vascular wall smooth muscles, that causes arteriolar stenosis and vascular resistance increase [17].

Thus, exhaustion of myocardial compensatory mechanisms due to left ventricular hemodynamic pre- and post-load is one of the principal mechanisms which cause incapacitating cardiovascular complications development in OB [14]. Pre-load is determined by alterations occurring in fluid areas of the body, primarily CBV, and post-load is associated with the factors increasing arterial flow resistance, with the development of metabolic disorders caused by insulin resistance.

However, as the current state of the art regards, insulin resistance in overweight patients is not so much dependent on absolute growth of the body mass, as on extra accumulation of just adipose tissue, firstly in the visceral fatty depot. But, unfortunately, most investigations related to AH development in OB patients are carried out considering such parameter as body mass index (BMI) which doesn't give comprehensive information regarding proportion of adipose and metabolically active tissues in the body. Presence and character of the changes held in fluid areas of the body are also practically not taken into consideration for preventive medical practice to the overweight body mass (BM) and OB patients.

Currently, bio-impedance analysis (BIA) is the most wide-spread method which is applied to determine these parameters, that presents an up-to-date high precision tool technique based on the measurement of electric resistance of the body tissues considering the different contents of fluid and electrolytes. BIA provides determination of the following body composition parameters:

adipose mass (AM); fatless mass (FLM) of the body (FLM = body mass – AM); active cell mass (ACM) (mass of all cells in which metabolic processes take place); index (ACM / AM). BIA allows to evaluate fluid areas of the body as well, which significantly influence on hemodynamics state: blood volume (BV) and total fluid (TF) (water in unbound state) [18].

Rheographic recording of arterial system alterations, integral rheography of the body (IRB) is considered to be one of reliable, not expensive, technically simple methods for assessment of integral hemodynamic features of the body. Its efficiency was proved in massive examinations of large-scale cohorts of people. Recently, during the last decades it has been used in surgery, resuscitation, oncology, dentistry, other fields of medicine [19, 20, 21, 22, 23].

Information value of cardiac output level determined by this method is equal to the figures obtained by ultrasound examination. Herewith, IRB technique is more cheap and simple to be performed [24]. Withal, no reports of its application for assessment of hemodynamic characteristics in the patients with different body mass among the population of Ukraine are available.

Thus, determination of hemodynamic specificity of subjects with various body mass depending on principal anthropometric features, specific features of fluid areas and body composition, insulin resistance presence and degree, targeted to refine approaches to preventive measures for OB comorbidities, is considered to be topical.

Therefore, the **objective of our research** was to determine changes of some hemodynamic parameters values by integral rheography of the body in adult population of Kharkiv city with different body mass depending on its distinct composition features as for the topography of adipose tissue accumulation, fluid areas, presence and degree of insulin resistance.

**Object and methods of research.** 250 subjects, mean age ( $65.48 \pm 11.86$ ) year were examined. Only those patients with exogenous constitutional OB, free of severe comorbidity, taking no medication therapy at the moment of study were enrolled in the investigation. Diabetes mellitus patients and those with diagnosed hypertension disease were excluded from the examination.

## Оригінальні дослідження

All the enrolled patients were measured body mass, waist circumference (WC) (cm) and hip circumference (HC) (cm); BMI was calculated, and by its values 4 examination groups were set:

- group 1 – overweight body mass patients (owBM) (mean group BMI –  $(26.66 \pm 1.44)$  kg/m<sup>2</sup>), (n = 62 patients; m/f = 46/16);
- group 2 – class 1 OB patients (mean group BMI was equal to  $(32.11 \pm 1.49)$  kg/m<sup>2</sup>) – (n = 59 patients; m/f = 39/20);
- group 3 – class 2 OB patients (mean group BMI was equal to  $(37.27 \pm 1.33)$  kg/m<sup>2</sup>) – (n = 45 patients; m/f = 23/22);
- group 4 – class 3 OB patients (mean group BMI was equal to  $(42.90 \pm 2.97)$  kg/m<sup>2</sup>) – (n = 40 patients; m/f = 17/23).
- Control group – 44 practically healthy subjects with normal body mass (nBM), mean group BMI was equal to  $(23.06 \pm 1.30)$  kg/m<sup>2</sup>, (m / f = 18/26).

The evidence of abdominal OB (abOB) was identified in women in case of the waist circumference (WC) value was > 0.80 m, in men it was done in case of WC value was > 0.94 m. Apart, along with the study, two subsets both of males and females with moderate abOB and marked OB were distinguished. WC size was chosen as a criterion: in men from 0.94 to 1.02 m, and more than 1.02 m, respectively; in women, from 0.80 to 0.88 m and more than 0.88 m, respectively [25].

Analysis of clinical biochemical parameters included determination of fasting blood glycemia (FBG) parameters by glucose oxydase method with «Biosen C line» express analyzer. All patients were determined HOMA insulin resistance index (HOMA-IR), which was calculated by the formula:  $HOMA-IR = (\text{fasting glycemia (mmol/L)} * \text{fasting insulin (mcU/L)}) / 22.5$ . The normal value of this parameter was considered to be at the level up to 2.7. At HOMA-IP values from 2.7 to 4.0 we diagnosed moderate, and over 4.00 – significant decrease of tissue insulin resistance.

Systolic and diastolic arterial pressure (SAP, DAP) levels were measured with «Microlife» (Switzerland) semi-automatic tonometer № 623416.

Specific features of central hemodynamics were assessed by IRB technique with «Diamant-R» computered rheoanalyzer (manufactured by

«DIAMANT» Closed Joint-stock Company) according to M.I. Tishchenko technique [26, 27], considering the recommendations made by I.S. Kolesnikova, et al. [19, 20]. Such integral parameters as: SV, CO, stroke volume index (SVI), cardiac index (CI) and integral tonicity coefficient (ITC) which allows quantitative assessment of systemic arterial tone state, were assessed.

SVI (mL/m<sup>2</sup>) was calculated as a proportion of SV to the body surface area.

CI (L/min m<sup>2</sup>) – as a ratio of CO to the body surface area.

Integral tonicity coefficient (ITC) (equivalent units) – as an entire cardiocycle and catacrotism duration ratio.

Changes of fluid areas of the body – TF (L) and BV (L); parameters of the body composition – (AM) (kg) and ABCM (kg) were assessed by bio-impedance technique with software-hardware complex «Diamant – AIST-IRB» Ltd «DIAMANT» [28]. Such parameters of the body composition as FLM (kg) and index ABCM / AM were determined as well.

Main anthropometric characteristics of the studied groups are presented in the **Table 1**.

Descriptive statistical analytic methods were used for the clinical functional results processing.

### Results of the research and their discussion

The performed research revealed that the examined subjects along with the body mass increase occurring from nBM to owBM and class 1, 2, 3 OB, demonstrated statistically significant 1.1-, 1.2-, 1.2-, and 1.4-fold growth, respectively, of total fluid volume (**Table 2**).

Blood volume values along with the body mass growth from nBM to owBM; from class 1 OB to class 2 OB; from class 2 OB to class 3 OB were also statistically significantly 1.2-, 1.2-, and 1.4-fold increased, respectively. No differences in these parameter values were found in the patients with owBM and class 1 OB.

The above mentioned changes in fluid areas determined increase of the amount of blood which is ejected by the heart ventricles in one systole: in the overweight BM, class 1 and class 2 OB examined patients, the SV increased at significant level of  $p < 0.01$ ;  $p < 0.005$  and  $p < 0.05$  (**Table 3**).

No additional increase of this parameter was registered in class 3 OB that is an evidence of

**Table 1.** Anthropometric characteristics of the enrolled participants

Parameter	Statistical parameter	Study groups				
		nBM	owBM	Class 1 OB	Class 2 OB	Class 3 OB
Waist circumference, cm	Mean (SD)	79.9 (13.27)	88.65 (10.66)	102.25 (11.71)	108.71 (12.16)	119.33 (11.78)
	Median	78	90	100	106	120
	[Q1-Q3]	[78.00-90.00]	[79.0-98.00]	[94.00-110.00]	[99.00-118.00]	[110.00-129.50]
Hip circumference, cm	Mean (SD)	96.99 (6.32)	100.06 (7.10)	108.98 (11.02)	111.42 (10.82)	124.15 (15.80)
	Median	97	100	108	113	123.5
	[Q1-Q3]	[92.00-100.00]	[96.00-105.00]	[102.00-112.00]	[102.00-118.00]	[113.00-130.00]
Adipose mass, kg	Mean (SD)	14.35 (3.57)	22.76 (4.68)	31.69 (4.0)	40.67 (5.65)	54.95 (12.34)
	Median	14.05	22.60	31.99	40.98	51.98
	[Q1-Q3]	[12.6-16.8]	[20.2-26.38]	[28.86-33.99]	[36.63-43.93]	[41.17-57.82]
Fatless mass, kg	Mean(SD)	48.78 (10.27)	57.02 (9.07)	58.96 (8.74)	63.59 (7.82)	71.04 (10.37)
	Median	46.95	53.38	56.01	60.81	68.26
	[Q1-Q3]	[42.26-52.58]	[50.09-66.02]	[52.99-62.78]	[57.81-69.37]	[63.36-76.88]
Active body cell mass, kg	Mean (SD)	31.93 (5.95)	36.84 (5.46)	38.14 (5.68)	41.38 (5.00)	46.12 (6.37)
	Median	30.29	34.82	36.54	39.26	44.49
	[Q1-Q3]	[27.49-34.69]	[32.44-41.8]	[34.44-40.56]	[37.67-45.38]	[41.31-50.49]

**Table 2.** Specificity of fluid areas of the body of the examined subjects

Parameter	Statistical parameter	Observation group					P
		nBM	owBM	Class 1 OB	Class 2 OB	Class 3 OB	
Total fluid, L	Mean (SD)	31.19 (4.96)	35.07 (4.33)	36.22 (4.35)	38.88 (3.78)	43.1 (5.42)	P* <0.001
	Median	30.54	34.69	35.57	38.06	41.65	P** <0.05
	[Q1-Q3]	[27.5-34.01]	[31.84-38.36]	[32.87-38.11]	[36.15-41.45]	[39.23-46.36]	P*** <0.001 P**** <0.001
Blood volume, L	Mean (SD)	4.2 (0.82)	4.85 (1.14)	4.89 (0.82)	5.2 (0.7)	5.76 (1.01)	P* <0.001
	Median	4.06	4.55	4.66	5.02	5.37	P** <0.72
	[Q1-Q3]	[3.60-4.56]	[4.18-5.48]	[4.32-5.29]	[4.72-5.64]	[5.06-6.12]	P*** <0.014
	Median	72.45	76.9	79.18	80.46	84.05	P**** <0.001
[Q1-Q3]	[67.26-76.81]	[72.17-77.9]	[72.16-83.66]	[75.9-87.36]	[78.23-88.39]		

Note: \* — P — mean differences in overweight patients compared to the patients with normal body mass.

\*\* — P — mean differences in the overweight patients compared to the patients with class 1 OB.

\*\*\* — P — all mean differences in the patients with class 1 OB compared to those with class 2 OB.

\*\*\*\* — P — all mean differences in the patients with class 2 OB compared to those with class 3 OB.

existing factors which can decrease SV in the subjects with OB morbid forms.

CO demonstrated increase associated with the body mass growing from owBM to class 1 OB and class 2 OB ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ), respectively. No significant changes of this parameter were registered along with the development of overweight BM and class 3 OB.

The above mentioned SV and CO dynamics indicates increased load on the heart in the overweight patients associated with the weight increased up to class 2 OB.

But, nevertheless, this research registered statistically significant fall of SVI and CI ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ) in the examined patients with class 3 OB compared to those subjects with nBM (1.3- and 1.2- fold increase, respectively), that

proves relative decline in contractile function of the heart related to body surface area.

No changes of systemic arterial tone in relation to ITC mean levels in the groups of subjects with different body mass were registered.

SAP and DAP levels in the patients with overweight BM were higher than compared to those individuals with nBM ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ). No significant statistically changes of DAP in further increase of the body mass were registered. SAP level increased only when class 3 OB developed ( $p < 0.001$ ).

Presence and degree of correlation between the parameters of contractile function of the heart, systemic arterial tone, SAP, DAP and main anthropometric parameters were analyzed in the research (Table 4).

## Оригінальні дослідження

**Table 3.** Hemodynamic specificity of the observed subjects

Parameter	Statistical parameter	Observation group					P
		nBM	owBM	class 1 OB	class 2 OB	class 3 OB	
SV, mL	Mean (SD)	73.6 (13.73)	80.3 (16.91)	86.09 (18.15)	93.35 (17.97)	87.01 (23.74)	P* <0.01
	Median	71.65	77.52	85.6	88.87	84.41	P**<0.05
	[Q1-Q3]	[64.34-85.01]	[68.74-92.16]	[75.65-96.09]	[80.18-108.13]	[74.81-90.97]	P***<0.05 P****<0.15
CO, L/min	Mean (SD)	5.33 (0.93)	5.67 (1.1)	6.18 (1.29)	6.97 (1.39)	6.49 (1.17)	P*<0.06
	Median	5.33	5.64	6.29	6.65	6.49	P***<0.001
	[Q1-Q3]	[4.69-6.02]	[4.92-6.37]	[5.21-6.92]	[6.12-7.41]	[5.82-7.25]	P***<0.001 P****<0.07
SVI, mL/m <sup>2</sup>	Mean (SD)	46.6 (80.49)	44.48 (8.64)	43.62 (8.9)	43.54 (8.9)	35.69 (10.56)	P*<0.12
	Median	46.2	43.82	43.98	42.97	36.1	P***<0.5
	[Q1-Q3]	[39.4-52.84]	[38.5-50.69]	[39.48-48.79]	[36.86-50.25]	[29.27-40.68]	P***<0.9 P****<0.001
CI, L/min m <sup>2</sup>	Mean (SD)	3.39 (0.68)	3.15 (0.63)	3.13 (0.6)	3.24 (0.64)	2.76 (0.79)	P*<0.058
	Median	3.27	3.06	3.11	3.16	2.54	P***<0.8
	[Q1-Q3]	[3.01-3.66]	[2.73-3.7]	[2.81-3.52]	[2.91-3.44]	[2.27-3.02]	P***<0.35 P****<0.001
ITC, equivalent unit	Mean (SD)	77.84 (2.8)	78.87 (3.88)	78.59 (3.01)	78.09 (3.57)	77.91 (3.43)	P*<0.084
	Median	78	79.4	78.9	78.1	77.75	P***<0.5
	[Q1-Q3]	[75.5-80.5]	[76.7-81.8]	[76.3-80.7]	[76.7-79.9]	[75.9-80.3]	P***<0.41 P****<0.61
SAP, mm Hg	Mean (SD)	114.89 (11.72)	126.73 (8.29)	126.92 (8.11)	130.46 (8.66)	136.93 (7.58)	P* <0.001
	Median	116.27	125.09	127.39	129.22	137.11	P**<0.8
	[Q1-Q3]	[111.05-120.04]	[122.07-132.33]	[120.85-132.7]	[124.08-137.56]	[130.12-143.43]	P***<0.03 P****<0.001
DAP, mm Hg	Mean (SD)	71.76 (6.67)	77.42 (6.97)	77.49 (8.27)	81.07 (7.18)	83.3 (8.37)	P*<0.001
	Median	72.45	76.9	79.18	80.46	84.05	P**<0.9
	[Q1-Q3]	[67.26-76.81]	[72.17-77.9]	[72.16-83.66]	[75.9-87.36]	[78.23-88.39]	P***<0.02 P****<0.19

Note: \* — P — mean differences in overweight body mass patients compared to the subjects with normal body mass.

\*\* — P — mean differences in those patients with overweight body mass compared to the class 1 OB patients.

\*\*\* — P — all mean differences in subjects with class 1 OB patients compared to those with class 2 OB.

\*\*\*\* — P — all mean differences in the subjects with class 2 OB compared to class 3 OB patients.

**Table 4.** Correlation matrix of hemodynamic and anthropometric parameters

Parameters	Waist circumference, cm		Hip circumference, cm		Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	
	Spearman's R coeffic.	p	Spearman's R coeffic.	p	Spearman's R coeffic.	p
SV, mL	0.220974	0.001	0.297349	0.001	0.268912	0.001
HE, L/min	0.336042	0.001	0.380395	0.001	0.380067	0.001
SVI, mL/m <sup>2</sup>	-0.382175	0.001	-0.255852	0.001	-0.345594	0.001
CI, L/(min.m <sup>2</sup> )	-0.325982	0.001	-0.225998	0.001	-0.286770	0.001
ITC, equivalent unit	0.103469	0.205	-0.121865	0.052	-0.029470	0.34
SAP, mm Hg	0.525	0.001	0.461	0.001	0.672	0.001
DAP, mm Hg	0.312	0.001	0.293	0.001	0.452	0.001

It was revealed that the majority of hemodynamic parameters (SV, CO, SVI, CI, SAP, DAP) are statistically significantly at p<0.001 level associated not only with BMI, but with parameters which characterize topography of adipose tissue accumulation, which are WC and HC. It indicates their information value as for presence of possible hemodynamic changes in overweight and obese patients.

But the character of these correlations differs. So, SV, CO, ITC, SAP and DAP show positive correlation with BMI, WC and HC; parameters which characterize contractile function of the heart in relation to the body surface area (SVI and CI), demonstrate negative correlation.

As for ITC, the present research proved correlations of this parameter and HC (p<0.001)

and WC (p=0.015). No correlation between ITC and BMI was registered.

In the research we analyzed which of these anthropometric parameters influence mostly on SVI and CI level. In multidimensional regression analysis we selected the following as independent parameters: BMI, WC/HC (Table 5). Standardized coefficients of regression  $\beta$ , which were received, indicate that BMI shows the major statistically significant influence on the levels of hemodynamic features.

To confirm intercorrelation between contractile function of the heart and type of adipose tissue accumulation, dynamics of SV, CO, SVI and CI in relation to the presence and degree of abdominal obesity was characterized (Fig.).

It was established that the subjects with marked abOB demonstrate more statistically significant higher SV value compared either to the patients with moderate abOB (p<0.001), or with those patients, whose WC doesn't exceed the normal values (p<0.001), respectively (86.038±19.736) mL vs (82.128±18.854) mL and (77.415±15.346) mL.

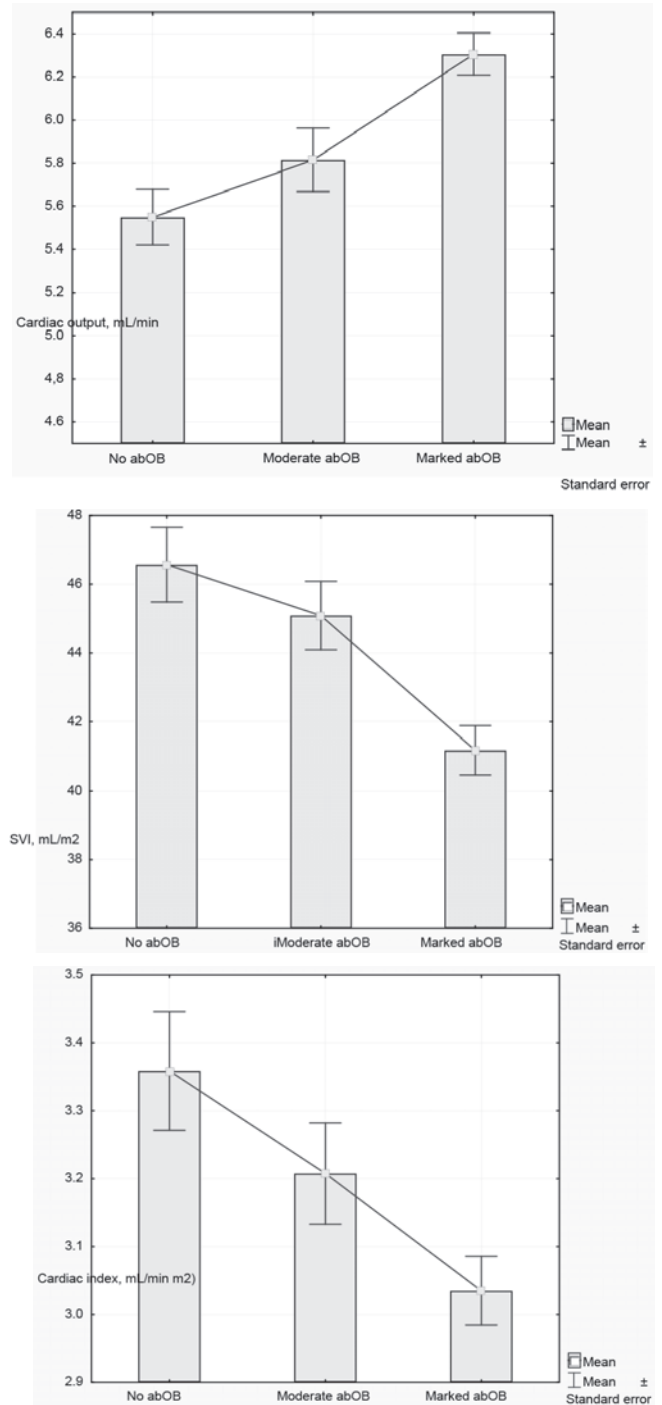
Analogue dynamics we registered for CO: in the patients with marked abOB it was registered on the level of (6.306±1.328) mL/min, with moderate abOB it was of (5.815±1.231) mL/min, in normal WC it was of (5.550±0.999) mL/min (p<0.001, p<0.001 and p<0.001, respectively).

Changes in SVI and CI values in growing WC size demonstrated the opposite features: in those patients with marked abOB levels of these parameters were statistically significantly less than in those with moderate abOB or free of it:

**Table 5.** Association of anthropometric parameters with stroke volume and cardiac indices

Independent variables	Regression b coefficients	Standardized regression $\beta$ coefficients	P significance level of the regression coefficients	Determination R2 coefficient and P significance level of the model
Stroke volume index				
WC/HC	-15.479	-0.179	0.001	R2 = 0.617 P = 0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	-0.4105	-0.335	0.001	
Free term	69.879		0.001	
Cardiac index				
WC/ HC	-0.785	-0.126	0.001	R2 = 0.656 P = 0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	-0.0233	-0.2634	0.001	
Free term	4.576		0.001	

SVI – (41.175±9.650) mL/m<sup>2</sup> vs (45.088±8.336) mL/m<sup>2</sup> and (46.569±8.462) mL/m<sup>2</sup> (p<0.001, p<0.001), respectively; CI – (3.035±0.687) L/min m<sup>3</sup> vs (3.208±0.625) L/min m<sup>3</sup> and (3.359±0.677) L/min m<sup>3</sup> (p<0.001, p<0.001), respectively.



**Fig.** Dynamics of changes of heart contractile function parameters depending on abdominal obesity presence and degree.

Note: Kruskal — Wallis test p<0.001.

## Оригінальні дослідження

The research analyzed the character of correlations between SV, CO, SVI, CI, SAP and DAP and parameters of the body composition (**Table 6**). It was determined that AM, FLM and ABCM levels correlate positively with SV, CO, SAP and DAP; negatively – with SVI and CI. ABCM/AM shows positive correlation with SVI and CI, negative correlation with SV, CO, SAP and DAP. Thus, the alterations in contractile function of the heart and systemic arterial pressure in the patients with overweight body mass of various degree depend on accumulation in the body either of adipose, or fatless tissues, and as well on proportion of adipose and metabolic active tissues. Accumulation of mostly adipose

tissue in the body may determine the growing load on myocardium on account of increasing SV, CO, SAP, DAP while contractile cardiac function decreases in relation to the body area (reducing SV and CO).

As for ITC, its positive correlations only with FLM, ABCM and proportion ABCM / AT were registered. No correlations between ITC and AM were registered that proves the key role of fatless tissues in changes of systemic arterial tone in overweight patients.

As it was above mentioned, special features of hemodynamics in overweight BM and OB patients are determined significantly also by hormonal metabolic shifts in the body which

**Table 6.** Matrix of correlation of hemodynamic parameters and parameters of the body composition

Parameter	AM, kg		FLM, kg		ABCM, kg		ABCM / AM	
	Spearman's R	p	Spearman's R	p	Spearman's R	p	Spearman's R	p
	coeffic.		coeffic.		coeffic.		coeffic.	
Spearman's R	p-level	0.001	0.328	0.001	0.339	0.001	-0.200	0.003
CO, L/min	0.415	0.001	0.381	0.001	0.387	0.001	-0.311	0.001
SVI, mL/m <sup>2</sup>	-0.303	0.001	-0.334	0.001	-0.327	0.001	0.239	0.033
CI, mL/m <sup>2</sup>	-0.247	0.001	-0.331	0.001	-0.334	0.001	0.182	0.001
ITC	-0.107	0.041	0.178	0.007	0.155	0.019	0.185	0.002
SAP, mm Hg	0.532	0.001	0.324	0.001	0.432	0.001	-0.371	0.001
DAP, mm Hg	0.43	0.001	0.307	0.001	0.3	0.001	-0.352	0.001

**Table 7.** Levels of hemodynamic parameters in the examined subjects with different tissue insulin sensitivity

Hemodynamic parameter	Statistical parameter	Patients with no evidence of insulin resistance (HOMA-IR<2.77)	Insulin resistant patients (HOMA-IR>2.77)	Spearman's/ HOMA-IP correlation coefficient	U test	P
SV, mL	Mean (SD)	76.04 (20.9)	84.57 (18.53)	0.298	3943.5	0.001
	Median	72.96	82.37			
	[Q1-Q3]	[45.04-51.86]	[35.89-50.48]			
CO, mL/min	Mean (SD)	5.41 (1.2)	6.14 (1.27)	0.389	3580	0.001
	Median	5.4	6.11			
	[Q1-Q3]	[4.51-6.14]	[5.22-6.79]			
SVI, mL/m <sup>2</sup>	Mean (SD)	44.86 (9.68)	42.17 (9.39)	-0.276	5283.7	0.082
	Median	44.43	42.91			
	[Q1-Q3]	[34.17-49.72]	[36.95-49.63]			
CI, (L/(min* m <sup>2</sup> ))	Mean (SD)	3.23 (0.55)	3.14 (0.69)	-0.198	5222.4	0.079
	Median	3.17	3.08			
	[Q1-Q3]	[2.64-3.45]	[2.71-3.49]			
ITC	Mean (SD)	80.42 (1.02)	78.06 (0.85)	-0.204	3109	0.001
	Median	80.74	78.05			
	[Q1-Q3]	[78.34-82.6]	[78.9-80.45]			
SAP, mm Hg	Mean (SD)	120.57 (13.45)	126.64 (10.8)	0.317	9432.1	0.001
	Median	121.17	126.21			
	[Q1-Q3]	[114.91-127.88]	[120.23-134.41]			
DAP, mm Hg	Mean (SD)	75.2 (8.06)	77.61 (8.49)	0.254	10817.5	0.001
	Median	74.56	77.92			
	[Q1-Q3]	[69.69-80.93]	[72.06-83.69]			

result from extra adipose tissue, that is insulin resistance, in the first place. To specify correlation between the values of the studied hemodynamic parameters and insulin resistance, all patients were divided additionally into two groups:

a) subjects with HOMA index within normal values – (n = 110 individuals; m/f = 73 / 37);

b) subjects with HOMA index over 2.77 – (n = 140 patients; m/f = 70 / 70) (**Table 7**).

The obtained data analyzed gave evidence of the present correlation between insulin resistance and SV, CO, ITC, SAP and DAP levels proved by statistical difference at  $p < 0.001$  level of these parameters in the groups of insulin resistant patients and those within normal tissue insulin resistance.

It was determined that SV in insulin resistant subjects is registered, in average, at the level of  $(84.57 \pm 18.53)$  mL; CO –  $(6.14 \pm 1.27)$  mL/min; ITC –  $(78.6 \pm 0.85)$  eq. units; SAP –  $(126.64 \pm 10.80)$  mm Hg; DAP –  $(77.61 \pm 8.49)$  mm Hg.

Thus, the carried research worked out in details specific hemodynamic features in the subjects with various body mass, rising to BMI higher levels and associated with the disordered composition and fluid areas of the body, development of insulin resistance.

Cardiac preload growth was proved with simultaneous decline in cardiac contractile function in relation to the body area in the patients with marked OB.

The revealed features allow to work out personified preventive and therapeutic measures for comorbidities in various degree overweight adult population.

The factors which cause no registered SV and CO alterations in the patients with morbid OB at the level of significant blood volume increase require additional investigation.

## Conclusions

1. Significant accumulation of total fluid and increasing blood volume are considered to be an essential distinction of the fluid area state in the patients with class 2 and 3 obesity compared to those patients with normal body mass.
2. It was proved that the patients with overweight body mass, class 1 and 2 obesity

are characterized with absolute increase of systolic function of the heart determined by the stroke volume and cardiac output levels. In class 3 OB, relative systolic failure in relation to the body area develops.

3. It was established that in insulin resistance, extra accumulation of visceral adipose tissue in the overweight patients, the changes of systolic function of the heart determined by stroke volume and cardiac output are intensified.
4. The patients with various degree overweight demonstrated a relation between the parameters of systolic function with body mass index, accumulation in the body either adipose or fatless tissue. Alterations in systemic arterial tone in overweight patients depend mostly on fatless tissues contents in the body.

## References

1. Киреев СС, Токарев АР. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования). Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2015;2. DOI: 10.12737/11432. (Kireev SS, Tokarev AR. Central and peripheral hemodynamics for obesity (a literature review of the problem and own research). Vestnik novikh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnyy zhurnal. 2015; 2. DOI: 10.12737/11432).
2. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. Hypertension. 1989; 14(5): 570-7.
3. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al.; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113:898-918.
4. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy; pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. Am J Med Sci. 2001;321:225-36.
5. Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI, Sowers JR. Hypertension and obesity. Recent Progr Horm Res. 2004;59:169-205.
6. Дедов ИИ, Александров АА, Кухаренко СС. Ожирение: кардиальные проблемы. РМЖ. 2006;13:930. (Dedov II, Aleksandrov AA, Kuharenko SS. Obesity: cardiac problem. RMZh. 2006;13: 930).
7. Кравчун НО, Місюра КВ. Особливості змін рідинних секторів тіла при ожирінні, що виявлені вивченням його структури. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13(1):97-103. (Kravchun NO, Misjura KV. Peculiarities of changes in fluid body sectors during obesity, discovered by the study of its structure. Mizhnar endokrynol zhurn. 2017;13(1): 97-103).
8. DeDivitus O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M. Obesity and cardiac function. Circulation. 1981; 64(3):477-81.
9. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, O'Grady MJ, Welty TK, Lee ET, et al. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the strong heart study. The Strong Heart Study Investigators. Circulation. 1998 Dec 8;98(23):2538-44.
10. Kuch B, Hense HW, Gheiting B, Döring A, Muscholl M, Bröckel U, et al. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy // Circulation. 2000 Jul 25;102(4):405-10.

## Оригінальні дослідження

11. Alpert N, Alexander J. The heart and lung in obesity. New York: Armonk, 1998.
12. Porter LE, Hollenberg NK. Obesity, salt intake and renal perfusion in healthy humans. Hypertension. 1998 Jul;32(1):144-8.
13. Alexander JK, Dennis E, Smith WG, Amad KH, Duncan WC, Austin RC. Blood volume, cardiac output and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. Cardiovasc Res Cent Bull. 1962-1963 Winter;1:39-44.
14. Alexander JK, Alpert MA. Hemodynamic alterations with obesity in man. In: Alpert MA, Alexander JK eds. The heart and lung in obesity. New York: Armonk, 1998: 45-6.
15. Bloomgarden Z. Obesity, hypertension and insulin resistance. Diabetes Care. 2002; 25 (11): 2088-97.
16. Асташкін ЕІ, Глезер МГ. Ожиріння і артеріальна гіпертонія. Проблеми жіночого здоров'я. 2008;3(4):23-33. (Astashkin EI, Glezer MG. Obesity and arterial hypertension. Problemy zhinochoho zdorov'ja. 2008;3(4):23-33).
17. Соколова ЛК. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2010;1 (25): 14-9. (Sokolova LK. Metabolic syndrome: clinic, diagnostic criteria, principles of therapy. Mizhnar endokrynol zhurn. 2010;1 (25): 14-9).
18. Мартиросов ЭГ, Николаев ДВ, Руднев СГ. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва: Наука, 2006: 256 с. (Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. Technologies and methods for determining the composition of the human body. Moskva: Nauka, 2006:256 p.).
19. Колесников ИС, Лыткин МИ, Тищенко МИ. Интегральная реография тела как метод оценки состояния системы кровообращения при хирургических заболеваниях. Вестник хирургии. 1981;1: 9-15. (Kolesnikov IS, Lytkin MI, Tishhenko MI. Integral rheography of the body as a method of assessing the condition of the blood circulation system in surgical diseases // Vestn khirurgii. 1981;1: 9-15).
20. Колесников ИС, Лыткин МИ, Тищенко МИ. Интегральная реография тела при хирургических заболеваниях органов груди. Вестник хирургии. 1981; 3:114-21. (Kolesnikov IS, Lytkin MI, Tishhenko MI. Integral rheography of the body with surgical diseases of the chest organs. Vestn khirurgii. 1981; 3:114-21).
21. Прохончук АА, Логинова НК, Михайлова РИ. Применение реографии для исследования функционального состояния зубочелюстной системы и диагностики стоматологических заболеваний: метод. рекомендации. Москва, 1977: 28 с. (Prokhonchukov AA, Loginova NK, Mihajlova RI. The use of rheography for the study of the functional state of the dentoalveolar system and the diagnosis of dental diseases: metod. rekomendacii. Moskva, 1977:28 p.).
22. Прохончук АА, Логинова НК, Жижина НА. Функциональная диагностика в стоматологической практике. Москва: Медицина, 1980; 272 с. (Prokhonchukov AA, Loginova NK, Zhizhina NA. Functional diagnostics in dental practice. Moskva: Medicina, 1980: 272 p.).
23. Матчин А.А. Показатели центральной гемодинамики и микроциркуляции при комбинированном лечении больных раком органов полости рта. Вестник ОГУ. 2005; 12:128-31. (Matchin AA. Indices of central hemodynamics and microhemocirculation in combined treatment of patients with oral cancer. Vestnik OGU. 2005;12:128-31).
24. Комплексная оценка состояния кровообращения и дыхания с помощью метода интегральной реографии тела: метод. рекомендации. Санкт-Петербург: ДИАМАНТ, 1998: 21 с. (Complex assessment of the state of circulation and respiration using the integral rheography of the body: metod. rekomendacii. Sankt-Peterburg DIAMANT, 1998: 21 p.).
25. Кравчун НА, Казаков АВ, Караченцев ЮИ, Ильина ИМ, Гончарова ОА. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска: монография. Харьков: Новое слово, 2010: 256 с. (Kravchun NA, Kazakov AV, Karachencev YuI, Il'ina IM, Goncharova OA. Diabetes mellitus type 2: screening and risk factors: monografiya. Har'kov: Novoe slovo, 2010: 256 p.).
26. Тищенко МИ. Измерение ударного объема крови по интегральной реограмме тела человека. Физиол. журн. СССР. 1973;59(2):1216-24. (Tishchenko MI. Measurement of the shock volume of blood according to the integral rheogram of the human body. Fiziol. zhurn. SSSR. 1973;59(2):1216-24).
27. Тищенко МИ, Смирнов АД, Данилов ЛН, Александров АА. Характеристика и клиническое применение интегральной реографии — нового метода измерения ударного объема. Кардиология. 1973;11:54-61. (Tishhenko MI, Smirnov AD, Danilov LN, Aleksandrov AA. Characteristics and clinical application of integral rheography — a new method for measuring the shock volume. Kardiologiya. 1973;11:54-61).
28. Руднев СГ, Соболева НП, Стерликов СА, Николаев ДВ, Старунова ОА, Черных СП, и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2014: 493 с. (Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, Nikolaev DV, Starunova OA, Chernyh SP, et al. Bio-impedance study of the body composition of the Russian population. Moskva: RIO CNIIOIZ, 2014:493 p.).

(Надійшла до редакції 07.09.2017 р.)

## Стан гемодинаміки в осіб із різною масою тіла: взаємозв'язок зі складом тіла та інсулінорезистентністю

К.В. Місюра

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

### Резюме.

**Мета роботи** — визначення змін параметрів гемодинаміки методом інтегральної реографії тіла в дорослого населення м. Харкова із різною масою тіла залежно від його складу, особливостей топографії відкладання жирової тканини, рідинних секторів, наявності та ступеня інсулінорезистентності.

**Матеріали та методи.** Обстежено 250 осіб (середній вік  $65,48 \pm 11,86$  року). Особи з наявністю артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності до дослідження не залучались. У обстежених визначався індекс маси тіла, вимірювалися обвід талії та стегон; біоімпедансним методом — жирова, безжирова, активна клітинна маса тіла, вміст загальної рідини та об'єм крові; методом інтегральної реографії тіла — ударний об'єм, серцевий викид, ударний та серцевий індекси, коефіцієнт інтегральної тоничності; вимірювалися систолічний та діастолічний артеріальний тиск; визначався індекс інсулінорезистентності НОМА.

**Результати.** Доведено, що в разі збільшення маси тіла від нормальної до надлишкової та ожиріння 1, 2 та 3-го ступеня має місце зростання об'єму загальної рідини на рівні статистичної значущості  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  та  $p < 0,001$  відповідно. Об'єм крові в разі збільшення маси тіла від нормальної до надлишкової, від ожиріння 1-го ст. до ожиріння 2-го ст., від ожиріння 2-го ст. до ожиріння 3-го ст. також статистично значуще збільшується ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,014$  та  $p < 0,001$  відповідно).

Пацієнти з надлишковою масою тіла, ожирінням 1-го та 2-го ступенів характеризуються абсолютним збільшенням систолічної функції серця за визначенням ударного об'єму та серцевого викиду. За ожиріння 3-го ступеня розвивається відносна систолічна недостатність щодо площі тіла.

Виявлено статистично значущий зв'язок між параметрами систолическої функції та індексом маси тіла, накопиченням в організмі як жирової, так і безжирової маси. Визначено, що зміни системного артеріального тону осіб із надлишком ваги більшою мірою залежать від вмісту в організмі безжирових тканин.

Наявність зв'язку між інсулінорезистентністю і рівнями ударного об'єму, серцевого викиду, коефіцієнта інтегральної тоничності, систолическим та діастолічним артеріальним тиском підтверджено статистичною відмінністю на рівні  $p < 0,001$  цих параметрів у групах осіб із наявністю інсулінорезистентності та з нормальною чутливістю тканин до інсуліну.

**Висновки.** У представників української популяції з надлишком ваги різного ступеня доведено взаємозв'язок між параметрами систолическої функції серця та змінами складу тіла, рідинних секторів, ступенем відкладання вісцеральної жирової тканини. За наявності інсулінорезистентності ці зміни поглиблюються.

**Ключові слова:** надлишкова маса тіла, ожиріння, біоімпедансний аналіз, рідинні сектори тіла, інтегральна реографія тіла, параметри гемодинаміки.

## Состояние гемодинамики у лиц с различной массой тела: взаимосвязь с составом тела и инсулинорезистентностью

**Е.В. Мисюра**

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина

### Резюме.

**Цель работы** — изучение изменений параметров гемодинамики методом интегральной реографии тела у взрослого населения г. Харькова с различной массой тела в зависимости от его состава, особенностей топографии отложения жировой ткани, жидкостных секторов, наличия и степени инсулинорезистентности.

**Материалы и методы.** Обследовано 250 человек (средний возраст  $65,48 \pm 11,86$  года). Лица с наличием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности к исследованию не привлекались. У обследованных определялся индекс массы тела, измерялись окружность талии и бедер; биоимпедансным методом — жировая, безжировая, активная клеточная масса тела,

содержание общей жидкости и объем крови; методом интегральной реографии тела — ударный объем, сердечный выброс, ударный и сердечный индексы, коэффициент интегральной тоничности; измерялись систолическое и диастолическое артериальное давление; определялся индекс инсулинорезистентности HOMA.

**Результаты.** Доказано, что при увеличении массы тела от нормальной до избыточной и ожирения 1, 2 и 3-й степеней наблюдается увеличение объема общей жидкости на уровне статистической значимости  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно. Объем крови при увеличении массы тела от нормальной к избыточной, от ожирения 1-й ст. к ожирению 2-й ст., от ожирения 2-й ст. к ожирению 3-й ст. также статистически значимо увеличивается ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,014$  и  $p < 0,001$  соответственно).

Пациенты с избыточной массой тела, ожирением 1-й и 2-й степени характеризуются абсолютным увеличением систолической функции сердца в соответствии с определением ударного объема и сердечного выброса. При ожирении 3-й степени развивается систолическая недостаточность относительно площади тела.

Выведена статистически значимая связь между параметрами систолической функции и индексом массы тела, накоплением в организме как жировой, так и безжировой массы. Определено, что изменения системного артериального тону лиц с избытком веса в большей степени зависят от содержания в организме безжировых тканей.

Наличие связи между инсулинорезистентностью и ударным объемом, сердечным выбросом, коэффициентом интегральной тоничности, систолическим и диастолическим артериальным давлением подтверждено статистически значимым на уровне  $p < 0,001$  различием этих параметров в группах лиц с инсулинорезистентностью и с нормальной чувствительностью тканей к инсулину.

**Выводы.** У представителей украинской популяции с избытком массы тела разной степени доказана взаимосвязь между параметрами систолической функции сердца и изменениями состава тела, жидкостных секторов, степенью отложения висцеральной жировой ткани. При наличии инсулинорезистентности эти изменения усугубляются.

**Ключевые слова:** избыточная масса тела, ожирение, биоимпедансный анализ, жидкостные сектора тела, интегральная реография тела, параметры гемодинамики.

# Стан когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу

Н.М. Жердьова,  
Б.М. Маньковський

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**Резюме.** Ускладнення цукрового діабету (ЦД), такі як ретинопатія та нефропатія, як правило, розвиваються на тлі тривалого перебігу діабету, перш ніж стати клінічно вираженими, а когнітивні порушення з'являються вже на ранніх стадіях діабету 1-го типу. Ще в дослідженні DCCT було показано, що глікемія відіграє важливу роль у роботі когнітивної сфери. Вік, в якому виникає ЦД 1-го типу (ЦД1), стать, рівень освіти також мають значення для формування когнітивної дисфункції. **Мета** — вивчення впливу статі, освіти, віку на момент початку розвитку діабету на стан когнітивної функції в молодих хворих на ЦД1. **Матеріал і методи.** Обстежено 33 пацієнти із ЦД1 — 17 жінок і 16 чоловіків. Оцінку порушення когнітивних проявів проводили зранку за допомогою таких методів: тест «5 слів», шкала оцінки психічного статусу, батарея тестів на лобну дисфункцію, тест малювання годинника. **Результати.** Виявлено негативний зв'язок між віком на початок захворювання та станом когнітивної функції за показниками шкали MMSE. Не помічено різниці у виконанні нейрофізіологічних тестів залежно від статі та освіти. За даними регресійного аналізу впливу статі, освіти та віку пацієнтів із ЦД1 на стан когнітивної функції взаємозв'язку не виявлено. **Висновки.** Існує негативний взаємозв'язок між віком на початок захворювання та показниками когніції за шкалою MMSE. У пацієнтів із ЦД1, яким на момент діагностики захворювання виповнилося 14 років і більше, показники когнітивної функції за даними БЛД, MMSE та тесту малювання годинника є вірогідно гіршими порівняно з такими у хворих, у яких ЦД1 розвинувся у віці до 14 років.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1-го типу, когнітивна функція, вік, стать, освіта.

Наявність когнітивної дисфункції на тлі цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) визначено ще 1922 року і з того часу проведено багато досліджень, спрямованих на ліпше розмежування її сфери та масштабів [1]. Глікемія відіграє важливу роль у формуванні когнітивної функції. Зокрема, 18-річне спостереження в дослідженні DCCT (Diabetes Control and

Complications Trial) показало, що пацієнти із ЦД1 із середнім рівнем глікованого гемоглобіну менше від 7,4% значно ліпше виконували психометричні тести порівняно з особами, які мали рівень HbA<sub>1c</sub> понад 8,8% [2]. Крім того, в умовах гострої гіперглікемії у хворих на ЦД1 і ЦД2 було виявлено уповільнення всіх когнітивних функцій [3-5].

Такі ускладнення ЦД, як ретинопатія та нефропатія, як правило, формуються на тлі тривалого перебігу діабету, перш ніж стати клінічно вираженими, а когнітивні порушення

\* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.М. Жердьова, Б.М. Маньковський

з'являються вже на ранніх стадіях ЦД1. Дефіцит когнітивної функції виявляється вже через 2 роки після діагностування в дітей ЦД1 і супроводжується порушенням загального інтелекту, лексики, швидкості обробки інформації та навчання [6]. Через шість років після діагностики ці ж діти мали порушення інтелекту, уваги, швидкості обробки інформації, довгострокової пам'яті та виконавчих функцій [7]. Результати метааналізу 33 досліджень, метою якого було дослідження впливу повторних епізодів гіпоглікемії та неадекватного метаболічного контролю на ступінь когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД1, продемонстрували в них зниження інтелекту [8]. Хоча когнітивні порушення в пацієнтів мали легкий або помірний ступінь, зроблено висновок, що навіть легка форма когнітивної дисфункції може перешкоджати повсякденній діяльності та адекватній реакції в складніших ситуаціях, що може призвести до інвалідизації пацієнта [8]. Вік початку ЦД1 також може впливати на формування когнітивної дисфункції, оскільки ті діти, в яких ЦД розвинувся у віці до 4 років, мали більш виражені порушення виконавчих функцій порівняно з тими, в яких діабет розвинувся після 14-річного віку [9].

**Метою** даного дослідження було вивчення впливу статі, освіти, віку на момент початку ЦД1 на стан когнітивної функції в молодих хворих.

## Матеріали та методи

Обстежено 33 пацієнти із ЦД1 – 17 жінок і 16 чоловіків. Критеріями виключення з дослідження були наявність інсульту, черепно-мозкової травми, зловживання алкоголем, професійних захворювань, які б могли вплинути на стан когніції, ЦД іншого типу. За віком пацієнтів розподілили на 5 груп: 1-а – 19-24 роки, 2-а – 25-29 років, 3-я – 30-34 роки, 4-а – 35-39 років, 5-а – 40-44 роки. Стан когніції вивчали залежно від тривалості освіти. До групи 1 включено пацієнтів із тривалістю навчання 15 і більше років, до групи 2 – від 11 до 14 років, до групи 3 – 8-10 років, до групи 4 – менше від 7 років. На 3 групи пацієнтів розподілили залежно від віку на момент початку ЦД: 1-а – 4 роки та менше, 2-а – від 5 до 13 років, 3-я – 14 років і більше.

Оцінку порушення когнітивних проявів проводили зранку за допомогою таких методів: тест «5 слів», шкала оцінки психічного статусу (MMSE), батарея тестів на лобну дисфункцію (БЛД), тест малювання годинника.

В оцінці результатів шкали MMSE, за якою визначають орієнтування в часі, в місці, запам'ятовування, концентрацію уваги та рахування, згадування, мову та праксис, якщо хворий набирає від 30 до 28 балів, це означає відсутність когнітивних порушень, 27-24 бали – переддементні когнітивні порушення, 23-20 балів – легкі дементні порушення, 19-11 балів – помірні порушення, 10 балів і менше – тяжку деменцію [10-12]. БЛД включає визначення концептуалізації, швидкості мовлення, динамічного праксису, просту та складну реакцію вибору та дослідження хапальних рефлексів. Набирання 18-16 балів відповідає нормальним когнітивним функціям, 15-12 балів – помірній лобній дисфункції з відсутністю деменції, 11 балів і менше – деменції лобного типу [13-15].

Також хворому пропонували намалювати годинник, який показує певний час. Оцінка зображеного годинника в 9 балів і менше свідчить про клінічно значущі когнітивні порушення [16]. Для тесту «5 слів» згадування хворим менше від 8 слів також оцінюється як прояв когнітивних порушень [17].

Спочатку проводили описову статистику. Кількісні ознаки наведено як середнє арифметичне  $\pm$  статистична похибка середнього арифметичного або%. Порівняння середніх даних між групами проводили за допомогою t-тесту для незалежних вибірок. Взаємозв'язок між показниками визначали за допомогою лінійного регресійного аналізу, дані наведено у вигляді нестандартизованого коефіцієнта (B) і 95% довірчого інтервалу для B (95% ДІ) з поправкою на вік і рівень освіти та наявність гіпоглікемії з використанням програми SPSS23 для Windows. Різницю вважали статистично значущою за  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Середній вік хворих становив  $31,93 \pm 1,28$  року. Середній рівень HbA1c –  $8,74 \pm 1,55\%$ . Середня тривалість захворювання на ЦД становила  $9,03 \pm 8,02$  року, середній вік на момент початку

## Оригінальні дослідження

ЦД – 22,3±1,91 року (мінімальний – 3 роки, максимальний – 39 років). Серед обстежених артеріальну гіпертензію в анамнезі виявлено у 27,3% випадків, нейропатію – в 39,4%, епізоди гіпоглікемії (<3,9 ммоль/л) за останні 3 місяці – в 63,6%.

Усі пацієнти отримували інсулінотерапію: 12,5% – постійне підшкірне введення інсуліну (ПОМП), 40,6% – препарати людського інсуліну, 46,9% – аналоги людського інсуліну.

Як видно з **таблиці 1**, вірогідної різниці у виконанні тестів між чоловіками та жінками не було. Також не виявлено різниці між показниками за віком (**табл. 2**). Водночас за тривалістю освіти лише за даними БЛД вірогідно гірший показник був у групі 3 порівняно з групою 2 (**табл. 3**), з іншими групами та за іншими показниками різниці не помічено. Зниження показника БЛД саме в цій групі, ймовірно, пов'язано з іншими чинниками, які могли призвести до погіршення когнітивної функції, а саме з нестабільною глікемією, наявністю гіпоглікемії тощо.

За результатами оцінки когнітивної функції залежно від віку на момент встановлення діагнозу ЦД1 досліджувані показники були вірогідно гіршими за такі в першій і другій групах (**табл. 4**).

**Таблиця 1.** Показники когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від статі, М±m

Тест	Чоловіки (n=16)	Жінки (n=17)
«5 слів», n	7,05±0,56	7,68±0,46
Малювання годинника, бали	8,88±0,41	8,68±0,32
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	26,47±0,60	27,37±0,46
БЛД, бали	15,29±0,69	16,06±0,50

**Таблиця 2.** Показники когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від віку, М±m

Тест	Група 1 (n=7)	Група 2 (n=6)	Група 3 (n=5)	Група 4 (n=8)	Група 5 (n=7)
«5 слів», n	7,42±1,06	7,16±1,13	7,20±1,01	7,75±0,55	7,14±0,59
Малювання годинника, бали	8,42±0,57	9,83±0,16	8,00±1,09	8,87±0,39	8,71±0,56
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	27,71±0,68	26,16±1,30	26,80±1,39	27,50±0,56	26,14±0,63
БЛД, бали	16,42±0,86	15,33±1,58	15,40±0,92	15,87±0,74	15,14±0,91

**Таблиця 3.** Показники когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від тривалості освіти, М±m

Тест	Група 1 (n=1)	Група 2 (n=4)	Група 3 (n=10)	Група 4 (n=18)
«5 слів», n	6,00±0,00	8,59±0,64	6,60±0,85	7,61±0,42
Малювання годинника, бали	10,00±0,00	8,75±0,75	9,00±0,33	8,61±0,41
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	28,00±0,00	27,00±0,91	25,80±0,80	27,44±0,48
БЛД, бали	18,00±0,00	16,75±0,75	14,00±0,95*	16,22±0,46

Примітка: \* — вірогідна різниця з показником групи 2 (p<0,05).

**Таблиця 4.** Показники когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від віку на момент початку цукрового діабету, М±m

Тест	Група 1 (n=4)	Група 2 (n=4)	Група 3 (n=25)
«5 слів», n	7,75±0,85	9,00±1,00	7,04±0,42
Малювання годинника, бали	9,75±0,25	8,75±0,75	8,64±0,31*
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	27,75±0,62	28,75±0,25	26,48±0,46**
БЛД, бали	16,00±1,41	17,75±0,25	15,28±0,50**

Примітка: \* — вірогідна різниця з показником групи 1 (p<0,05); \*\* — вірогідна різниця з показником групи 2 (p<0,05).

**Таблиця 5.** Взаємозв'язок між віком на момент виявлення цукрового діабету та когнітивними функціями за даними нейропсихологічних тестів, В (ДІ 95%)

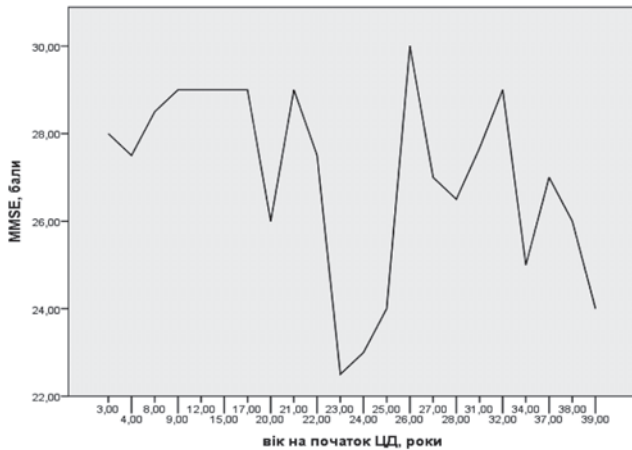
Тест	Вік на момент виявлення цукрового діабету
«5 слів», n	-0,35 (-3,77/0,42)
Малювання годинника, бали	-0,16 (-2,08/0,98)
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	-0,49 (-4,46/-0,59) p=0,01
БЛД, бали	-0,31 (-4,20/0,63)

За даними регресійного аналізу впливу статі, тривалості освіти та віку пацієнтів на характеристики когнітивної функції в пацієнтів із ЦД1 молодого віку взаємозв'язку не помічено.

Виявлено негативний зв'язок між віком на початок захворювання та станом когнітивної функції за показниками шкали MMSE (**табл. 5**).

За даними регресійного аналізу виявлено негативний взаємозв'язок між віком пацієнта на момент встановлення діагнозу ЦД1 і результатами виконання тесту MMSE (**рис.**).

Хоча є свідчення, що вік на момент встановлення діагнозу ЦД1 до 14 років є чинником



**Рис.** Взаємозв'язок між когнітивними функціями пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу та віком на початок захворювання за даними шкали MMSE.

ризик зниження когнітивних функцій [9], у нашому дослідженні отримано протилежні результати. Саме пацієнти віком до 14 років на час діагностування ЦД1 мали найліпші показники. Можливо, це пов'язано з більшою обізнаністю стосовно діабету, ліпшою компенсацією та низькою частотою гіпоглікемій. А можливо, це зумовлено жорсткішим контролем на початку захворювання з боку батьків, що, у свою чергу, привело до ліпшої компенсації захворювання. Водночас пацієнти віком 21-25 років мали найгірші показники, що також можна пов'язати з поведінковою реакцією та небажанням дотримувати жорсткого контролю в цьому віці.

## Висновки

- У молодих пацієнтів із ЦД1 не помічено вірогідної різниці між показниками нейропсихологічних тестів за віком і статтю.
- Не виявлено вірогідної різниці між показниками нейропсихологічних тестів за тривалістю освіти, крім результатів БЛД у групах із тривалістю освіти 8-10 років і 11-14 років, де показники були гіршими, що, можливо, пов'язано з іншими чинниками впливу.
- У пацієнтів із ЦД1, яким на момент діагностики захворювання виповнилося 14 років і більше, показники когнітивної функції за даними БЛД, MMSE та тесту малювання годинника є вірогідно гіршими порівняно з показниками пацієнтів, які захворіли у віці до 14 років.
- За даними регресійного аналізу з поправкою на стать, вік, тривалість освіти та наявність гіпоглікемічних станів виявлено негативний кореляційний взаємозв'язок між віком на початок захворювання та показниками когніції за шкалою MMSE. Що менший вік початку захворювання, то ліпшими є результати тесту.
- Необхідно враховувати ці дані для оцінки когнітивних порушень у пацієнтів молодого віку із ЦД1, а також розробляти майбутні напрямки досліджень, які необхідні для розуміння цього часто знехтуваного ускладнення діабету.

## Список використаної літератури

- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008 Jun;29(4):494-511.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1842-52.
- Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):71-7.
- Rovet J, Alvarez M. Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care.* 1997 May;20(5):803-10.
- Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Oct;27(10):2335-40.
- Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care.* 1998 Mar;21(3):379-84.
- Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2001 Sep;24(9):1541-6.
- Brands MA, Biessels GJ, De Haan HF, Kappelle LJ, Kessels PC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005 Mar;28(3):726-35.
- Kodl ChT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008 Jun; 29(4): 494-511.
- Pangman VC, Sloan J, Guse L. An examination of psychometric properties of the mini-mental state examination and the Standardized Mini-Mental State Examination: implications for clinical practice. *Appl Nurs Res.* 2000 Nov;13(4):209-13.
- Mungas D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics.* 1991; 46 (7):54-8, 63, 66.
- Molloy D, Standish TIM. Mental status and neuropsychological assessment. A guide to the Standardized Mini-Mental State Examination. *InternPsychogeriatrics.* 1997; 9 Suppl 1:87-94.
- Lavarone A, Ronga B, Pellegrino L, Loré E, Vitaliano S, Galeone F, et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative data from an Italian sample and performances of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Funct Neurol.* 2004 Jul-Sep;19(3):191-5.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000 Dec 12;55(11):1621-6.
- Kopp B, Rössler N, Tabelaing S, Stürenburg H, Haan B, Karnath H, et al. Performance on the Frontal Assessment Battery is sensitive to frontal lobe damage in stroke patients. *BMC Neurol.* 2013 Nov 16;13:179.

## Оригінальні дослідження

16. Agrell B, Dehlin O. The clock-drawing test. *Age Ageing*. 1998; 27: 399-403.
17. Mazzoleni R, Peeters JC, Lakaye A, Decock C, Uytendaele P, Jacquy J. The five-word test in memory deficiency. *Rev Med Brux*. 2004;25(5):437-41.

(Надійшла до редакції 14.09.2017 р.)

## Состояние когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

**Н.Н. Жердева, Б.Н. Маньковский**

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

**Резюме. Введение.** Осложнения сахарного диабета (СД), такие как ретинопатия и нефропатия, как правило, возникают при длительном течении диабета, прежде чем стать клинически выраженными, а когнитивные нарушения проявляются уже на ранних стадиях СД 1-го типа (СД1). Еще в исследовании DCCT было показано, что гликемия играет важную роль в состоянии когнитивной функции. Возраст начала СД1, пол, уровень образования также могут участвовать в формировании когнитивной дисфункции. **Цель исследования** — изучить влияние пола, образования, возраста на момент диагностики СД1 на состояние когнитивной функции у молодых больных. **Материалы и методы.** Обследованы 33 пациента с СД1 — 17 женщин и 16 мужчин. Оценку когнитивных проявлений проводили утром с помощью следующих методов: тест «5 слов», шкала оценки психического статуса, батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов. **Результаты.** Обнаружена отрицательная связь между возрастом до начала заболевания и состоянием когнитивной функции по показателям шкалы MMSE. Не замечено различия в выполнении нейрофизиологических тестов между группами по полу и продолжительности образования. По данным регрессионного анализа влияния пола, длительности образования и возраста пациентов на состояние когнитивной функции у молодых пациентов с СД1 взаимосвязи не обнаружено. **Выводы.** Существует отрицательная взаимосвязь между возрастом до начала заболевания и показателями когнитивной функции по шкале MMSE. У пациентов с СД1, которым на момент диагностики заболевания исполнилось 14 лет и более, показатели

когнитивной функции по данным БЛД, MMSE и теста рисования часов оказались худшими, чем у заболевших в возрасте до 14 лет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, когнитивная функция, возраст, пол, образование.

## The state of cognitive function in patients with type 1 diabetes mellitus

**N.N. Zherdova, B.N. Mankovsky**

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

**Abstract. Introduction.** Complications of diabetes mellitus (DM), such as retinopathy and nephropathy, usually occur with prolonged course of diabetes before becoming clinically pronounced, and the cognitive impairments are manifested at the early stages of type 1 diabetes. In the DCCT study, it was shown that the level of glycemia plays an important role in the state of cognitive function. Age of onset of type 1 diabetes, sex, level of education can also contribute to the presence of cognitive dysfunction. **The aim** was to study the effect of sex, education, age on the state of cognitive function in patients with type 1 diabetes of young age at the time of diabetes onset. **Materials and methods.** We examined 33 patients with type 1 diabetes, 17 of them were women and 16 — men. An evaluation of cognitive disturbance was carried out in the morning using the following methods: a «5 words» test, a MMSE, a FAB on frontal dysfunction, an assessment of a clock drawing test. **Results.** A negative relationship was found before the onset of the disease between age and the state of cognitive function by the MMSE scale. There was no difference in the performance of neurophysiological tests between groups by sex and education. No correlation was found by the data of regression analysis when studying the effect of patient sex, education and age on the state of cognitive function in patients with diabetes mellitus. **Conclusions.** A negative relationship was found between the age before the onset of the disease and the cognition scores in the MMSE scale. In patients with type 1 diabetes, who at the time of the disease diagnosis was 14 years or more, the cognitive function indicators according to BPD, MMSE and the clock drawing test were significantly worse compared to patients who were under 14 years old. **Keywords:** type 1 diabetes, cognitive function, age, sex, education.

# Оптимізація прегравідарної підготовки ендометрія як передумова запобігання репродуктивним втратам у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі

Л.М. Семенюк,  
Н.М. Воронкова

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

**Резюме. Мета** — визначення оптимального методу спорожнення матки на тлі завмерлої вагітності з метою запобігання формуванню патології ендометрія в майбутньому. **Матеріали та методи.** Обстежено 90 жінок віком від 18 до 35 років із завмерлою вагітністю в анамнезі та 40 жінок на етапі планування вагітності. Основні групи: Ia — 60 жінок — переривання вагітності, що не розвивається, традиційним методом (вакуум-аспірація / кюретаж), Ib група (30 жінок) — вакуум-аспірація з гістероскопічним контролем якості проведення втручання. Групи контролю: IIa — 20 жінок з абортom в анамнезі, IIб — клінічно здорові жінки на етапі підготовки до материнства. **Результати.** Хронічний ендометрит виявлено в 59 пацієнток із традиційним перериванням завмерлої вагітності та традиційною терапією й у 3 із перериванням із гістероскопічним контролем і використанням імунomodуляторів. Після аборту із запропонованим лікуванням та в групі контролю не виявлено хронічного ендометриту. У Ia підгрупі завагітніли 50 (83,3%) жінок, із них народили 11 (22,0%), у Ib підгрупі завагітніли 25 (83,3%) пацієнток, із них народили 22 (88,0%), у контрольній підгрупі Ia — 19 (95,0%) і 15 (75,0%) відповідно. У підгрупі IIб обидва показники становили 100%. **Висновки.** Повторні оперативні внутрішньоматкові втручання зумовлюють пошкодження рецепторної складової ендометрія в майбутньому. Прогнозування майбутніх гестаційних ускладнень у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі та проведення запропонованої схеми прегравідарних заходів дозволяють повноцінно відновити в цих жінок репродуктивний потенціал.

**Ключові слова:** завмерла вагітність, хронічний ендометрит, гістероскопічний контроль, прегравідарна підготовка.

Питання відновлення репродуктивного здоров'я жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі зберігають свою актуальність у плануванні

\* Адреса для листування (Correspondence): Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13А, Київ, 01021, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Л.М. Семенюк, Н.М. Воронкова

наступної вагітності. Активно обговорюється сьогодні питання хронічного ендометриту як головного чинника втрати здатності ендометрія до майбутньої гестаційної перебудови [1]. Хронічний ендометрит (ХЕ) — клініко-морфологічний синдром, зумовлений вторинни-

## Оригінальні дослідження

ми морфофункціональними змінами слизової оболонки матки, що супроводжуються порушенням здатності ендометрія до циклічної трансформації, втратою рецептивності на тлі порушень архітекτονіки судин матки та процесів ангиогенезу [2]. Асоціацію ХЕ зі звичним невиношуванням вагітності відзначали в 60,5-86,7% випадків [2, 3], за результатами обстеження цього контингенту жінок поза вагітністю діагноз ХЕ гістологічно верифікували майже в 73% випадків, а у 87% визначено персистенцію умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії [4]. Загально визнаними чинниками ризику розвитку ХЕ є вірусні та бактеріальні інфекційні захворювання урогенітального тракту, інфекції, які передаються статевим шляхом, усі інвазійні втручання в порожнину матки, внутрішньоматкові контрацептиви (ВМК), гормональний дисбаланс на тлі прогестеронової недостатності тощо [4, 5]. В умовах сьогодення, коли всі зусилля акушерів-гінекологів спрямовано на зниження акушерської агресії, зростання інтересу до найбільш безпечних методів спорожнення порожнини матки від елементів вагітності, що не розвивається, є зрозумілим і, безперечно, вчасним [6].

**Мета дослідження** — визначення оптимального методу спорожнення матки на тлі завмерлої вагітності з метою запобігання формуванню патології ендометрія в майбутньому.

### Матеріали та методи

Проведено обстеження 90 жінок віком 18-35 років (І група) із завмерлою вагітністю (ЗВ) в анамнезі та 40 здорових жінок (контрольна група) на етапі планування вагітності. Групи не різнилися за часом становлення менструальної функції та віком, в якому настала перша вагітність ( $p > 0,05$ ).

Першим обов'язковим етапом обстеження для всіх жінок було виключення генетичних захворювань у подружньої пари та патологічного каріотипу в абортусів як причин ЗВ. Критерії виключення: порушення репродуктивного здоров'я на тлі гіпо- або гіпертиреозу та гіперандрогенії, патологія розвитку матки та шийки матки, порушення гемостазу, гіпергомоцистеїнемія.

На другому етапі всім проведено бактеріологічне дослідження флори ендометрію та її

чутливості до антибіотиків, ехографічне обстеження органів малого таза з доплерометрією [7], гістоскопічне обстеження з біопсією ендометрія на 8-12-й і 21-24-й дні менструального циклу [4].

Критерієм розподілу на другому етапі дослідження пацієток основної групи (І) та групи порівняння був метод звільнення матки від елементів завмерлої вагітності: Іа підгрупа ( $n=60$ ) — переривання проведено методом вакуум-аспірації (кюретаж), Іб підгрупа ( $n=30$ ) — звільнення матки від елементів завмерлої вагітності проведено вакуум-аспірацією з гістоскопічним контролем якості проведеного втручання. Група контролю: Іа підгрупа — 20 жінок з абортom в анамнезі (вакуум/кюретаж) і неускладненим поопераційним періодом; Іб — 20 клінічно здорових жінок, які не мали переривань вагітності в анамнезі та внутрішньоматкових втручань на етапі підготовки до безпечного материнства.

У підгрупі контролю Іб проведено пайпель-аспірацію ендометрія з метою отримання біоптату з мінімально інвазійним впливом на ендометрій.

Третій етап включав лікування ХЕ на прегравідарному етапі, яке проводили традиційним і запропонованими методами.

На цьому етапі сліпим методом залежно від методики лікування всіх жінок із верифікованим ХЕ розподілили на групи: Ів — 45 жінок із традиційною терапією та Іг — 45 жінок із запропонованою терапією.

Традиційне лікування проводили відповідно до діючих нормативних документів МОЗУ (Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності», затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 № 624».

Запропоноване лікування: І етап: корекція мікробного біотопу вагіни залежно від виявлених збудників; ІІ етап: антицитокінова терапія в жінок із верифікованим ХЕ з паралельним внутрішньоматковим введенням препарату треоніл-глутаміл-лізил-лізил-аргініл-аргініл-глутаміл-треоніл-валіл-глутаміл-аргініл-глутаміл-лізил-глутамат № 5 через день. Наступний етап: пробіотична терапія — 3 тижні та індол-3-карбінол 400 мг на добу з метою посилення детоксикаційних можливостей організму — 3 місяці.

Для зниження загального прозапального навантаження на організм усі обстежені отримували дидрогестерон по 1 таб. 2 рази на добу протягом 10 днів у II фазу менструального циклу 3 місяці.

З метою контролю ефективності проведеного лікування на 8-й день менструального циклу виконано динамічне гістероскопічне дослідження з гістологічним та імуногістохімічним контролем результату в 58 жінок Ia групи та у 18 жінок Ib підгрупи. Решті хворих проведено аспірат-біопсію ендометрія з імуногістохімічним дослідженням біоптату на наявність плазматичних клітин (ознака ХЕ [2]).

Гестагенову підтримку лютеїнової фази в обстежених призначали з метою впливу на рівень прогестерон-інгібуючого блокуючого чинника (PFIB), захисна роль якого полягає в зниженні активності природних кілерів і лімфокін-активованих клітин, сприянні індукції регуляторних цитокінів, що запобігають відторгненню ембріона та забезпечують майбутню інвазію трофобласта [2].

Статистичну обробку отриманих даних виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v.6

## Результати та їх обговорення

Середній вік жінок I групи становив  $24,2 \pm 2,8$  року, групи контролю —  $26,4 \pm 2,2$  року.

Посіви аспіратів із порожнини матки патогенної флори не виявили в жодній з обстежених.

У даному дослідженні для встановлення діагнозу ХЕ користувалися критеріями Демидова В.М. [7]. У жінок I групи ХЕ діагностовано в Ia підгрупі в 36 (60,0%) обстежених, у Ib — у 12 (40,0%) пацієнток. У групі контролю ХЕ виявлено лише в 7 (35,0%) жінок IIa підгрупи.

Аналіз гістероскопічних досліджень порожнини матки продемонстрував наявність ХЕ в Ia підгрупі в 52 (86,6%) жінок; в Ib — у 18 (60,0%); у IIa — у 9 (45,0%) жінок (табл. 1).

Гістероскопічними ознаками ХЕ були нерівномірні інтенсивність і товщина ендометрія з інтенсивним судинним рисунком, набряк і дифузна гіперемія з поліпоподібними розростаннями ендометрія, мікрополіпами та сінехіями.

**Таблиця 1.** Гістероскопічні ознаки хронічного ендометриу в обстежених, n (%)

Показник	Підгрупа Ia	Підгрупа Ib	Підгрупа IIa
Нерівномірні інтенсивність і товщина ендометрія	28 (54)	9 (50)	3 (33)
Набряк і дифузна гіперемія	2 (4%)	1 (5%)	0
Поліпоподібні розростання ендометрія	20 (38)	8 (45%)	6 (67)
Сінехії	2 (4%)	0	0
Усього	52	18	9

Особливістю Ia підгрупи було виявлення серед гістероскопічних ознак у 8 (13,3%) обстежених блідої слизової оболонки нерівномірної товщини з переважанням потоншеного ендометрія.

За результатами проведеного імуногістохімічного дослідження ХЕ за наявності плазматичних клітин в ендометрії було діагностовано в 59 жінок Ia підгрупи (98,3%), у 18 Ib підгрупи (60,0%), у 12 IIa підгрупи (60,0%) та в однієї обстеженої IIb підгрупи (5,0%). Цікавим виявився той факт, що саме ця пацієнтка мала в анамнезі закінчений курс протизапального лікування з приводу уреоплазмозу та неспецифічного хронічного цервіциту з негативними результатами на наявність ВПЛ і вірусу герпесу I-II типів (ВГ). За результатами рідинної цитології в усіх обстежених на початку 2-го етапу обстеження виявлено NILM.

Через 1 місяць по закінченні третього етапу прегравідарної підготовки проведено повторне обстеження жінок (табл. 2).

Отже, в даному дослідженні ХЕ виявлено в 59 пацієнток, яким було проведено традиційне переривання завмерлої вагітності (внаслідок зупинки розвитку ембріона) та традиційну терапію. Також ХЕ виявлено в 3 пацієнток

**Таблиця 2.** Показники стану ендометрія жінок залежно від методу лікування на прегравідарному етапі, n (%)

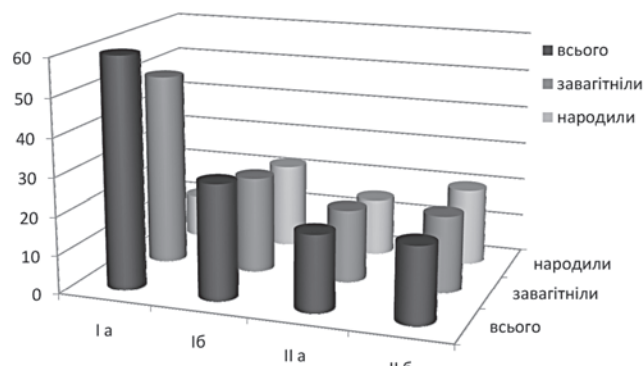
Критерії ХЕ	Ib		Iг		IIa		IIb	
	A	B	A	B	A	B	A	B
УЗД	36 (60,0)	6 (10,0)	12 (40,0)	0	7 (35,0)	0	0	0
Гістероскопія	52 (86,6)	8 (13,0)	18 (60,0)	3 (10,0)	9 (45,0)	0	0	0
Імуногістохімічне дослідження	59 (98,3)	10 (16,0)	18 (60,0)	3 (10,0)	12 (60,0)	0	1 (5,0)	0

Примітка: A — перед початком лікування, B — після лікування.

## Оригінальні дослідження

серед жінок із перериванням вагітності з гістероскопічним контролем із використанням імуномодуляторів. Не було виявлено ХЕ після абортів із запропонованим лікуванням та в групі контролю.

Результати аналізу реалізованості репродуктивної функції обстежених упродовж 1 року наведено на рис.



**Рис.** Результати аналізу репродуктивної функції жінок по завершенні терапії.

У Ia підгрупі завагітніли 50 (83,3%) жінок, із них народили 11 (22,0%), у Ib підгрупі завагітніли 25 (83,3%) пацієнток, із них народили 22 (88,0%), у контрольних підгрупах IIa — 19 (95,0%) і 15 (75,0%) відповідно. У підгрупі IIб обидва показники становили 100%.

## Висновки

1. Припинення розвитку вагітності зумовлюється існуючим на передгестаційному етапі хронічним ендометритом, виявлення та лікування якого — запорука успішності гестації.
2. Будь-які оперативні внутрішньоматкові втручання несуть великий ризик пошкодження рецепторної складової ендометрія в майбутньому і, як наслідок, можуть призводити до звичного невиношування вагітності.
3. Переривання вагітності традиційним методом створює тло для розвитку ХЕ та є показанням для прегравідарної підготовки з включенням діагностичної гістероскопії.
4. Прогнозування майбутніх гестаційних ускладнень у жінок із заміреною вагітністю в анамнезі та проведення запропонованої схеми прегравідарних заходів дозволяють повноцінно відновити в цих жінок репродуктивний потенціал.

## Список використаної літератури

1. Радзинский ВЕ, Запертова ЕЮ, Миронов АВ. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами. Гинекология. 2012;8(4):35-7. (Radzinskiy VE, Zapertova YEYU, Mironov AV. Forecasts of treatment of miscarriage in the I trimester by progestogens. Ginekologiya. 2012;8(4):35-7).
2. Сухих ГТ, Шуршалина АВ. Хронический эндометрит. Москва: Геотар-Медиа, 2010; 64 с. (Sukhikh G T, Shurshalina A V. Chronic endometritis. Moscow: Geotar-Media, 2010; 64 p.).
3. Salazar E, Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol-and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion. Gynecol Endocrinol. 2010; 7(23):222-5.
4. Эллиниди ВН, Давыдова НИ, Калинина НМ, Михнина ЕА, Добротворцева ОА. Современные возможности диагностики хронического эндометрита. Журнал акушерства и женских болезней. 2003;3:64-8. (Ellinidi VN, Davydova NI, Kalinina NM, Mikhkina EA, Dobrotvortseva OA. Modern possibilities of diagnosis of chronic endometritis. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2003;3:64-8).
5. Adgeboeva PA, Pey Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. Hum Pathol. 2010;41:33-7.
6. Тарасюк ОК. Сучасні причини та фактори ризику виникнення невиношування вагітності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2006;10(1):89-92. (Tarasyuk OK. The modern causes and risk factors of occurrence of pregnancy miscarriage. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2006;10(1):89-92).
7. Демидов ВН, Демидов ВС, Марченко ЛА. Эхографические критерии хронического эндометрита. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, перинатологии. 1993;4:21-7. (Demidov VN, Demidov VS, Marchenko LA. Echographic criteria of chronic endometritis. Ul'trazvukovaya dyagnostyka v akusherstve, hynekologyy, perynatologyy. 1993;4:21-7).

(Надійшла до редакції 17.09.2017 р.)

## Оптимизация прегравидарной подготовки эндометрия

**Л.Н. Семенюк, Н.М. Воронкова**

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

**Резюме.** Цель — определение оптимального метода опорожнения матки при замершей беременности в предупреждении формирования патологии эндометрия в будущем. **Материалы и методы.** Обследованы 90 женщин в возрасте от 18 до 35 лет с замершей беременностью в анамнезе и 40 женщин на этапе планирования беременности. Основные группы: Ia — 60 женщин с прерыванием неразвивающейся беременности традиционным методом (вакуум-аспирация / кюретаж), Ib группа (30) — вакуум-аспирация с гистероскопическим контролем качества проведения вмешательства. Группы контроля: IIa группа — 20 женщин с аборт в анамнезе, IIб — клинически здоровые женщины на этапе подготовки к материнству. **Результаты.** Хронический эндометрит выявлен у 59 пациенток с традиционным прерыванием замершей беременности и традиционной терапией и у 3 с прерыванием с гистероскопическим контролем и использованием иммуномодуляторов. После аборта с предложенным лечением и в группе контроля не было хронического эндометрита.

В Ia подгруппе забеременели 50 (83,3%) женщин, из них родили 11 (22,0%), в Ib подгруппе забеременели 25 (83,3%) пациенток, из них родили 22 (88,0%), в контрольной подгруппе IIa — 19 (95,0%) и 15 (75,0%) соответственно. В подгруппе IIб оба показателя составляли 100%. **Выводы.** Повторные оперативные внутриматочные вмешательства провоцируют повреждения рецепторной составляющей эндометрия в будущем. Прогнозирование будущих гестационных осложнений у женщин с замершей беременностью в анамнезе и проведение предложенной схемы прегравидарных мероприятий позволяют полноценно восстановить у этих женщин репродуктивный потенциал.

**Ключевые слова:** замершая беременность, хронический эндометрит, гистероскопический контроль, прегравидарная подготовка.

## Optimization of renewal of reproductive function of women with missed abortion and the pathology of the endometrium.

**L.M. Semeniuk, N.M. Voronkova**

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,  
Transplantation of Endocrine organs and tissues of the Ministry of Health  
of Ukraine

**Abstract. The objective:** determination of the most optimal method of emptying the uterus in a dead pregnancy in preventing the formation of endometrial pathology in the future.

**Patients and methods.** 90 women aged 18 to 35 years with a history of missed abortion and 40 women in the planning of pregnancy were examined. The main group of Ia — 60 women — a non-developing pregnancy undergoing the traditional method (vacuum / curettage), group I (30) — vacuum with hysteroscopic quality control of the intervention. Control group II group of 20 women with abortion in the history, II b clinically healthy women in the preparation for maternity.

**Results.** Chronic endometritis was detected in almost 56% of patients with traditional interruption of missed abortion and conventional therapy and 2% in interruption with hysteroscopic control when using immunomodulators. After the abortion with the proposed treatment and the control group, there was no chronic endometritis. In the first group A 50 women (84%) became pregnant, and 11 children were born, 25 patients (84.6%) became pregnant in group I-b, and — 22 (76.3%) gave birth. In group II, 19 patients (96%) became pregnant, 15 women (78%) gave birth. In group II-b, 100% became pregnant, gave birth to 100%.

**Conclusion.** Repeated operatively intrauterine interventions are the guarantee of damage to the receptor component of the endometrium in the future. Pregravidar preparation in women with missed abortion must be of an individual nature with an emphasis on the type of pregnancy and the method of emptying the uterus from the elements of the fetal egg. Predicting future gestational complications in women with a missed abortion in the anamnesis with an individual algorithm of pregravid activities allows the full renewal of reproductive potential.

**Keywords:** missed abortion, chronic endometritis, hysteroscopic control, pregravid preparation.

Л.М. Калинська,  
Н.І. Левчук,  
О.І. Ковзун

# Рівень експресії чинника транскрипції c-fos у надниркових залозах щурів за умов гальмування активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме. Мета роботи** — дослідити вплив інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) периндоприлу на експресію чинника транскрипції c-fos у надниркових залозах щурів. **Методи.** Визначення рівня експресії ядерного чинника транскрипції c-fos у тканині надниркових залоз щурів проводили за допомогою вестерн-блотинг аналізу. Активність АПФ у гіпоталамусі, гіпофізі та надниркових залозах щурів визначали за допомогою флуориметричного методу. **Результати.** Одноразове введення інгібітору АПФ периндоприлу інтактним щурам призводило до зниження активності АПФ у центрах регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС) — гіпоталамусі, аденогіпофізі та надниркових залозах, а також у плазмі крові тварин. У надниркових залозах щурів за умов введення периндоприлу виявлено підвищення рівня транскрипційного чинника c-fos. Обговорюється можлива участь транскрипційного чинника c-fos у стероїдогенних ефектах ангіотензину II та АПФ. **Висновок.** Одноразове введення інтактним щурам інгібітору АПФ периндо-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: vsloga@mail.ru

прилу в дозі 5 мг/кг, яке супроводжується зниженням активності АПФ у центрах регуляції ГАС (гіпоталамусі, аденогіпофізі та надниркових залозах тварин) і циркулюючого в крові ферменту, призводить до підвищення рівня транскрипційного чинника *c-fos* у надниркових залозах тварин.

**Ключові слова:** чинник транскрипції *c-fos*, ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), інгібітори АПФ, структури гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи.

Дослідження одного з основних регуляторів функції надниркових залоз ангіотензину II свідчать про суттєве розширення поглядів на функціонування ренін-ангіотензинової системи (РАС), наявність і значущість локальних систем та альтернативної РАС [1, 2]. Відомо, що патофізіологічна роль гіперактивності РАС не обмежується її гіпертензивною дією та включає проліферативний, протромбогенний, атерогенний і прооксидативний ефекти. У проблемі фармакологічної корекції станів, пов'язаних із гіперактивністю РАС, значна увага як у теоретичному, так і в практичному аспектах приділяється ефективності одного з основних класів препаратів — інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [3]. Участь ангіотензину II в регуляції функцій надниркових залоз визначається його локалізацією (в кірковій речовині надниркових залоз, ядрах гіпоталамуса, структурах гіпофіза, ендотелії судин) і забезпечується різними сигнальними каскадами, що взаємодіють між собою [4]. Наразі продовжуються дослідження участі різних месенджерних систем (протеїнкінази С, MAP-кіназного каскаду, транскрипційних чинників *c-fos*, *c-jun* тощо) в стероїдогенних і мітогенних ефектах ангіотензину II й АПФ.

**Мета роботи** — дослідити вплив інгібітору АПФ периндоприлу на рівень експресії чинника транскрипції *c-fos* у надниркових залозах щурів.

## Матеріали та методи

Досліди проводили на щурах-самцях лінії Вістар із масою тіла 230-270 г. В експериментах використовували периндоприл — інгібітор АПФ третьої генерації, який найширше застосовується в клінічній практиці. Периндоприл відрізняється високою ліпофільністю, що за-

безпечує можливість проникнення інгібітору в тканини та дії на тканинні РАС [3].

Периндоприл вводили *per os* інтактним щурам одноразово в дозі 5 мг/кг. Тварин декапітували під етаміналовим наркозом (4 мг/100 г) через 4 години після введення периндоприлу. Перед початком досліджень було отримано дозвіл від комісії Інституту з питань біоетики. Дослідження проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей.

Після декапітації щурів шматочки тканини певної ваги надниркових залоз гомогенізували у 3 об'ємах лізис-буферу (Sigma, США). Гомогенати центрифугували за 24100 g 10 хв; надосадові фракції зберігали до використання за температури  $-60^{\circ}\text{C}$ . Визначення рівня експресії ядерного чинника транскрипції *c-fos* у тканині надниркових залоз проводили за допомогою методу вестерн-блотингу з використанням моноклональних антитіл [5]. Кількість білка в лізатах визначали за методом Bradford [6]. Однакову кількість лізату наносили на нітроцелюлозну мембрану, яку блокували буфером, що містив 20 мМ трис-НСl, 137 мМ натрію хлориду, 0,1% Твін-20 (рН 7,6) і 5% знежиреного сухого молока для неспецифічного зв'язування білків. Після цього нітроцелюлозну мембрану тричі промивали по 5 хв буфером PBS-T та інкубували з первинними антитілами до *c-fos* (Santa Cruz Biotechnology, США) впродовж ночі за температури  $4^{\circ}\text{C}$ .

Після триразового відмивання нітроцелюлозної мембрани PBS-T буфером від залишків первинних антитіл проводили інкубацію з вторинними антитілами (анти-кролячі IgG, кон'юговані з пероксидазою, Sigma, США) протягом 1 години за кімнатної температури та знову тричі промивали блокуючим буфером. Комплекси білків з антитілами візуалізували

## Оригінальні дослідження

за допомогою реагенту ECL (Amersham Life Science, Велика Британія). Після денситометричного визначення інтенсивності засвічення плівки Nuperfilm ECL результати обробляли за допомогою програми GelPro Analyzer v.4.0.

Активність АПФ у мембранній фракції гіпоталамуса та в гомогенатах аденогіпофіза й надниркових залоз визначали за допомогою флуориметричного методу [7], використовуючи як субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu (Sigma, США). Активність ферменту виражали в нмоль His-Leu, який відщепився за 1 хв інкубації? в розрахунку на 1 мг білка. Активність АПФ у плазмі крові визначали за методом [8]. Вміст білка визначали за Лоурі [9]. Результати досліджень опрацьовували статистично, використовуючи t-критерій Стьюдента та U-критерій Вілкоксона – Манна – Уїтні. Вірогідними вважали результати за  $p \leq 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Отримані результати продемонстрували, що введення периндоприлу інтактним щурам у дозі 5 мг/кг призводить до вірогідного зниження активності АПФ в аденогіпофізі та надниркових залозах через 4 години після одноразової ін'єкції препарату. Активність ферменту в гіпоталамусі щурів після одноразового введення інгібітору АПФ мала тенденцію до зниження (табл.).

У плазмі крові щурів активність АПФ також знижувалася з  $7,38 \pm 0,84$  нмоль гіс-лей / (хв · мг білка) в контролі до  $4,90 \pm 0,36$  нмоль гіс-лей / (хв · мг білка) після введення периндоприлу ( $p < 0,05$ ). Отже, зниження активності АПФ у структурах ГГАС інтегрально посилюється зниженням активності циркулюючого плазматичного АПФ, оскільки відома здатність

**Таблиця.** Активність АПФ у структурах ГГАС після одноразового введення периндоприлу (нмоль гіс-лей / (хв · мг білка),  $M \pm m$ ,  $n=4$ )

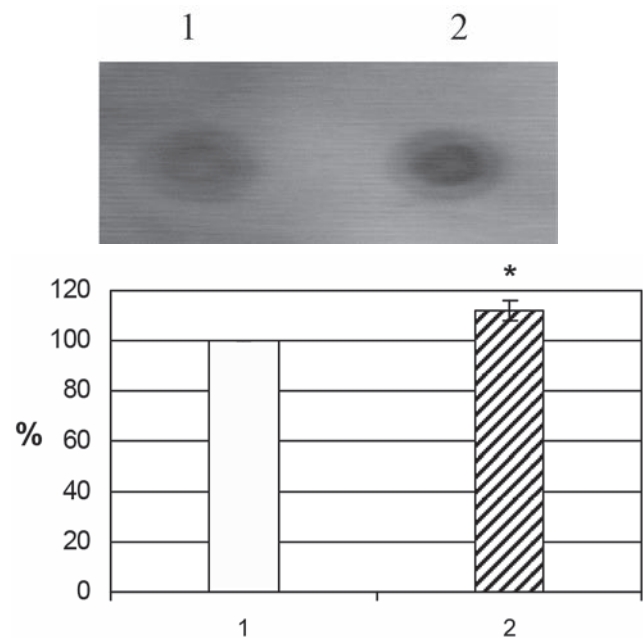
Об'єкт дослідження	Контроль	Периндоприл
Гіпоталамус	$0,277 \pm 0,009$	$0,250 \pm 0,009$ $0,1 > p < 0,05$
Аденогіпофіз	$0,790 \pm 0,006$	$0,567 \pm 0,057$ $p < 0,01$
Надниркові залози	$0,257 \pm 0,010$	$0,226 \pm 0,004$ $p < 0,05$

Примітка:  $p$  — вірогідність різниці з показником контрольних тварин за t-критерієм Стьюдента.

циркулюючого ангіотензину II діяти на  $AT_1$ -рецептори, локалізовані в надниркових залозах і структурах головного мозку, зокрема гіпоталамусі, гіпофізі та стовбурі мозку.

Результати досліджень рівня експресії ядерних транскрипційних чинників показали, що зниження активності АПФ у центрах регуляції ГГАС (гіпоталамусі, аденогіпофізі та надниркових залозах) у циркулюючого в крові ферменту після введення інгібітору АПФ периндоприлу супроводжується підвищенням рівня експресії транскрипційного чинника c-fos у надниркових залозах щурів (рис.). Це свідчить на користь участі ядерного транскрипційного чинника c-fos в опосередкуванні ефектів АПФ та ангіотензину II в адренкортикальній тканині.

Останніми роками в літературі тривають дискусії відносно того, чи пов'язано антигіпертензивний і кардіотропний ефекти інгібіторів АПФ із пригніченням інших механізмів дії ангіотензину II й АПФ — проліферативною, проапоптичною, протромбогенною та прооксидантною активністю. Важливо, що ренін-ангіотензинову систему, локалізовану в центрах регуляції ГГАС — структурах гіпоталамуса та аденогіпофіза, відносять до нейро-



**Рис.** Вплив одноразового введення інгібітору АПФ периндоприлу на рівень експресії чинника транскрипції c-fos у надниркових залозах щурів ( $M \pm m$ ;  $n=3$ ): А — сканограма результатів вестерн-блотинг аналізу (один типовий дослід із трьох), Б — усереднені результати дослідження; 1 — контроль, 2 — периндоприл; \* — вірогідна різниця з контролем за критерієм Вілкоксона – Манна – Уїтні ( $p < 0,05$ ).

гуморальних систем, яким притаманна кортикотропін-релізінг активність, а основною функцією РАС надниркових залоз є регуляція біосинтезу альдостерону [10]. Причому активність центрів регуляції ГГАС – гіпоталамуса та аденогіпофіза – інтегрально визначається сукупністю сигналів: внутрішніх – дією інтрацеребральної РАС і зовнішніх – дією циркулюючого ангіотензину II на  $AT_1$ -рецептори, локалізовані в певних зонах мозку [11].

Регуляцію ангіотензином II активності MAP-кіназ, експресії транскрипційних чинників *c-fos* і *c-jun* пов'язують головним чином із проліферативними процесами. Окрім цього, висловлюється думка про участь кіназ цього каскаду в регуляції біосинтезу глюко- та мінералокортикоїдів [10, 12, 13]. З огляду на це можна припустити, що транскрипційний чинник *c-fos* залучається до реалізації ефектів АПФ та ангіотензину II у центрах регуляції ГГАС і регуляцію стероїдогенезу після введення інгібіторів АПФ. Гальмування активності гіпофізарно-адrenокортикальної системи – зниженням рівня АКТГ і 11-ОКС у крові інтактних та адреналектомованих щурів на тлі зниження активності ангіотензинової системи (активності АПФ, рівня та рецепції ангіотензину II) у гіпоталамусі, аденогіпофізі, надниркових залозах і плазмі крові після введення інгібіторів АПФ – каптоприлу та еналаприлу встановлено нами раніше [14-17].

Отже, одним із важливих механізмів зниження стероїдогенного ефекту ангіотензину II за умов введення інгібіторів АПФ може бути регуляція транскрипційного чинника *c-fos* у надниркових залозах. У цілому вплив ангіотензину II на сигнальні шляхи, що залучають MAP-кіназу, експресію *c-fos* і *c-jun*, вимагають подальших досліджень, зокрема з моделюванням патології ГГАС.

## Висновок

Одноразове введення інтактним щурам інгібітору АПФ периндоприлу в дозі 5 мг/кг, яке супроводжується зниженням активності АПФ у центрах регуляції ГГАС (гіпоталамусі, аденогіпофізі та надниркових залозах тварин) і циркулюючого в крові ферменту, призводить до підвищення рівня транскрипційного чинника *c-fos* у надниркових залозах тварин.

## Список використаної літератури

1. Baron-Menguy C, Toutain B, Cousin M, Dumont O, Guihot A, Vessieres E, et al. Involvement of angiotensin II in the remodeling induced by a chronic decrease in blood flow in rat mesenteric resistance arteries. *Hypertens Res.* 2010;33:857-66.
2. Wang Y, Tikellis C, Thomas MC, Golledge J. Angiotensin converting enzyme 2 and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;226:3-8.
3. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res.* 2007;73:237-46.
4. Тронько МД, Микоша ОС, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ. Регулятори функції кори надниркових залоз. Київ: ТОВ «Доктор – Медіа», 2009:244 с. (Tron'ko MD, Mykoshka OS, Kovzun OI, Pushkar'ev VM. Function regulators of the cortex of the adrenal glands. Kyiv: TOV «Doctor – Media», 2009: 244 p.)
5. Kurien BT, Scofield RH. Western blotting. *Methods.* – 2006;38:283-93.
6. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976 May 7;72:248-54.
7. Yang H, Neff N. Distribution and properties of angiotensin converting enzyme of rat brain. *J Neurochem.* 1972;19:2443-50.
8. Павлихніна ЛВ, Елисеєва ЮВ, Позднєєв ВФ, Орехович ВН. Определение активности карбоксикапепсина в сыворотке крови человека. *Вопр мед химии.* 1975;21(1):54-9. (Pavlikhina LV, Yeliseeva YuV, Pozdneev VF, Oryekhovich VN. Determination of the activity of carboxycathepsin in human blood serum. *Medical chemistry questions.* 1975;21(1):54-9).
9. Lowry OH, Rosebrough NJ, Lewis A, Farr AL. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.
10. Otis M, Gallo-Payet N. Role of MAPKs in angiotensin II-induced steroidogenesis in rat glomerulosa cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;265-266:126-130.
11. Kang YM, Ma Y, Zheng JP, Elks C, Sriramula S, Yang ZM, et al. Brain nuclear factor-kappa B activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovasc Res.* 2009;82:503-12.
12. Balla T, Varnai P, Tian Y, Smith RD. Signaling events activated by angiotensin II receptors: What goes before and after the calcium signals. *Endocrinol Res.* 1998; 24(3-4):335-44.
13. Vargas VE, Kaushal KM, Monau TR, Myers DA, Ducsay CA. Extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) signaling pathway plays a role in cortisol secretion in the long-term hypoxic ovine fetal adrenal near term. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 304:636-43.
14. Калинська ЛМ, Тронько МД, Кононенко ВЯ, Затовська ТВ. Зміни активності ренін-ангіотензинової системи мозку та функціонального стану гіпофізарно-надниркової системи щурів під впливом каптоприлу. *Фізіол. журнал.* 1992;38(1):3-8. (Kalyn's'ka LM, Tronko MD, Kononenko VYa., Zotov's'ka TV. Changes in brain renin-angiotensin system activity and functional status of pituitary-adrenal axis in rats under captopril influence. *Physiol Journal.* 1992;38(1):3-8).
15. Калинська ЛМ. Нейроендокринні функції енкефалінової, калікреїн-кінінової і ангіотензинової систем в умовах гіпер- та гіпокортицизму: автореф. дис. док. біол. наук. – Київ, 1997: 49 с. (Kalynska LM. Neuroendocrine functions of enkephalin, kallikrein-kinin and angiotensin systems in hyper- and hypocorticism: avtoref. dys. ... doct. biology sciences. Kyiv, 1997:49 p.)
16. Калинська ЛМ. Залучення ангіотензинперетворюючого ферменту у взаємодію регуляторів і модуляторів функції гіпоталамо-гіпофізарно-адrenокортикальної системи – ангіотензину II, іонів літію та N-ацетиланоламіну. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2012;11(3). Ч. 1: 210. (Kalynska LM. Involvement of angiotensin-converting enzyme in the interaction of regulators and modulators of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system-angiotensin II, the lithium ions and acesitlanolamine. *Clin end experim pathologia.* 2012;11(3).Part 1:210).
17. Калинська ЛМ. Ангіотензинперетворюючий фермент, його роль у міжгормональних взаємодіях. *Ендокринологія.* 2014;19(4):299-300. (Kalyn's'ka L. Angiotensin-converting enzyme, its role in interhormonal interference. *Endokrynolohiya.* 2014;19(4):299-300).

(Надійшло до редакції 24.07.2017 р.)

## Оригінальні дослідження

## Уровень экспрессии фактора транскрипции c-fos в надпочечных железах крыс в условиях торможения активности ангиотензин-превращающего фермента в структурах гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы

Л.Н. Калинская, Н.И. Левчук, Е.И. Ковзун

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме. Цель работы** — исследовать влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла на экспрессию фактора транскрипции c-fos в надпочечных железах крыс.

**Методы.** Определение уровня экспрессии ядерного фактора транскрипции c-fos в ткани надпочечников проводили с помощью вестерн-блоттинг анализа. Активность АПФ в гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках крыс определяли с помощью флюориметрического метода. **Результаты.** Однократное введение ингибитора АПФ периндоприла intactным крысам приводит к снижению активности АПФ в центрах регуляции гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы (ГГАС) — гипоталамусе, аденогипофизе и надпочечниках, а также в плазме крови животных. В надпочечниках крыс после введения периндоприла выявлено повышение уровня транскрипционного фактора c-fos. Обсуждается возможное участие транскрипционного фактора c-fos в стероидогенных эффектах ангиотензина II и АПФ. **Вывод.** Однократное введение intactным крысам ингибитора АПФ периндоприла в дозе 5 мг/кг, которое сопровождается снижением активности АПФ в центрах регуляции ГГАС (гипоталамусе, аденогипофизе и надпочечниках животных) и циркулирующего в крови фермента, приводит к повышению уровня транскрипционного фактора c-fos в надпочечниках крыс.

**Ключевые слова:** фактор транскрипции c-fos, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ингибиторы АПФ, структуры гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы.

## Expression level of transcription factor c-fos in rat adrenal glands under inhibition of angiotensin-converting enzyme activity in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system

L.M. Kalynska, N.I. Levchuk, O.I. Kovzun

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Abstract. Aim** is to study the effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on the expression of the transcription factor c-fos in rat adrenal glands. **Methods.** The expression level of nuclear transcription factor c-fos in rat adrenal tissue was determined by Western blot analysis. ACE activity in the hypothalamus, the pituitary and the adrenal glands of rats was determined by fluorimetric method. **Results.** Decrease in ACE activity in regulation centers of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system (HHAS) — in the hypothalamus, the adenohypophysis and the adrenal glands and also in the blood plasma of animals was caused by single administration of ACE inhibitor — perindopril — into intact rats. Increased level of the transcription factor c-fos was revealed in the adrenal glands of rats after perindopril administration. The possible participation of transcription factor c-fos in steroidogenic effects of angiotensin II and ACE is discussed by us.

**Conclusions.** It was shown that a single administration of ACE inhibitor perindopril into intact rats in a dose of 5 mg/kg, that is accompanied by a decrease of ACE activity in regulation centers of HHAS (the hypothalamus, the adenohypophysis and the adrenal glands of animals) and circulating blood enzyme leads to increased transcription factor c-fos in the adrenal glands of animals.

**Keywords:** transcription factor c-fos, angiotensin-converting enzyme (ACE), ACE inhibitors, structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system.

# Ліпіди жовчі самців щурів за умов блокади андрогенових рецепторів флутамідом

I.C. Чернуха<sup>1</sup>,  
Є.М. Решетнік<sup>1</sup>,  
С.П. Весельський<sup>1</sup>,  
О.Г. Резніков<sup>2</sup>,  
М.Ю. Макарчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка

<sup>2</sup> Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

**Резюме.** Застосування флутаміду обмежується його гепатотропними ефектами, зокрема здатністю пригнічувати певні синтетичні й окремі транспортні процеси в печінці. Серед численних функцій, що виконуються печінкою, важливе місце посідають обмін ліпідів і жовчоутворення. Оптимальне фізіологічне співвідношення ліпідних компонентів у крові та жовчі порушується під впливом різноманітних чинників, що може викликати розлади жовчосекреторної та жовчовидільної функцій. **Мета роботи** — дослідити вплив флутаміду на вміст у жовчі самців щурів ліпідних компонентів: холестеролу, фосфоліпідів, жирних кислот і тригліцеридів. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на чотирнадцяти білих щурах-самцях масою 0,18-0,23 кг. Флутамід (у вигляді водного розчину з пропіленгліколем) у дозі 25 мг/кг маси тіла вводили протягом 3 днів щоденно інтрагастрально. Контроль — інтрагастральне введення розчинника протягом 3 днів. У гострих дослідах (наркоз — тіопентал натрію, 60 мг/кг) упродовж трьох годин зібрано шість зразків жовчі, в якій методом тонкошарової хроматографії визначено концентрації фосфоліпідів, холестеролу, вільних жирних кислот, тригліцеридів, етерів холестеролу та жовчних кислот. Розраховано холато-холестероловий коефіцієнт (коефіцієнт літогенності жовчі), коефіцієнт етерифікації холестеролу та відношення фосфоліпідів до загального холестеролу жовчі. Статистичну обробку результатів проведено з використанням пакета Statistica 7.0 (Stat Soft, США) з урахуванням критерію t Стьюдента та перевіркою нормальності розподілу даних за допомогою тесту Шапіро – Уїлка. **Результати.** Флутамід зменшував концентрацію фосфоліпідів у жовчі самців щурів, але викликав зростання вмісту тригліцеридів у ній. Під впливом флутаміду знижувалося співвідношення фосфоліпідів і холестеролу, але лишалися незмінними коефіцієнти літогенності та етерифікації. **Висновки.** Застосування флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів) у самців щурів викликає зменшення концентрації фосфоліпідів і зниження фосфоліпід-холестеролового співвідношення в жовчі, отриманій у гострому досліді. У зв'язку з широким застосуванням

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: chernuhairina17@gmail.com

## Оригінальні дослідження

препарату в медичній практиці та з огляду на виявлені його ефекти на ліпідний склад жовчі на тлі короткочасного навантаження в самців щурів доцільно дослідити вплив тривалішого застосування цього препарату на характеристики зовнішньосекреторної функції печінки в тварин обох статей.

**Ключові слова:** флутамід, печінка, жовч, ліпіди жовчі, самці щурів.

### Вступ

Роль статевих стероїдів (естрогенів, андрогенів і прогестинів) у регуляції диференціювання, росту, розмноження та функцій клітин відображає один із найдавніших механізмів біологічної еволюції [10]. Андрогени стимулюють секреторні й анаболічні процеси, тому баланс концентрації андрогенів зумовлює гармонічне функціонування як репродуктивної, так і інших систем та органів [3]. Надмірність андрогенових ефектів розвивається внаслідок підвищеної чутливості відповідних стероїдних рецепторів до андрогенів (відносний гіперандрогенізм) або зміненого метаболізму стероїдних гормонів і посиленого синтезу андрогенів (абсолютний гіперандрогенізм) і може стати причиною різних патологій [8, 10]. У таких випадках виникає необхідність застосування антиандрогенних препаратів.

Нестероїдні, або чисті антиандрогени — такі, як флутамід, конкурують із тестостероном і дигідротестостероном за андрогенові рецептори в ядрах клітин, не справляючи центральної дії (пов'язаної з власними прогестиновими властивостями), не впливаючи на продукцію андрогенів і знижуючи внутрішньоклітинну концентрацію тестостерону та дигідротестостерону. Під впливом флутаміду, який не проявляє супутньої гормональної активності та не пригнічує секрецію гіпофізарних гонадотропнів, сироватковий рівень тестостерону збільшується, і частина його конвертується в естрогени в периферичних тканинах, що може викликати побічні ефекти [4, 5, 10]. Разом з ефективним зменшенням гіперандрогенних проявів у пацієнтів, які вживають флутамід, знижується рівень загального холестеролу, ЛПНЩ і тригліцеридів крові [7, 19].

Обмеженням для застосування флутаміду виявляються його побічні гепатотропні ефекти, зокрема пригнічення транспортних і синтетичних процесів у клітинах печінки [13, 16, 17, 20,

21]. Водночас обґрунтовується застосування флутаміду за печінкових травм [25, 27].

Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі ліпідів [18, 24]. Одним із відображень особливостей перебігу процесів обміну ліпідів у печінці є співвідношення різних ліпідних фракцій у продукovanій нею жовчі. Жовч містить фосфоліпіди, які відіграють важливу роль у підтриманні її колоїдостійкості, формуючи разом із жовчними кислотами та іншими гідрофобними сполуками змішані міцели [14, 22, 23]. У складі жовчі завжди виявляється холестерол і його ефіри [14, 26]. Співвідношення різних ліпідних фракцій у жовчі має важливе фізіологічне значення, і його порушення є обов'язковою передумовою розладів жовчоутворення та патогенезу жовчнокам'яної хвороби [14, 22, 23, 26]. З огляду на вплив нестероїдного блокатора тестостеронових рецепторів флутаміду на ліпідний обмін у цілому та його гепатотропні ефекти було сформульовано мету роботи.

**Мета роботи** — дослідити вплив флутаміду на вміст у жовчі самців щурів ліпідних компонентів: холестеролу, фосфоліпідів, жирних кислот і тригліцеридів.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 0,18-0,23 кг. Тваринам дослідної групи (n=8) протягом 3 днів щоденно інтрагастрально вводили блокатор рецепторів тестостерону флутамід (розведений у воді з пропіленгліколем, 3:1) у дозі 25 мг/кг маси тіла. Контрольній групі щурів (0,18-0,23 кг, n=6) вводили інтрагастрально протягом 3 днів воду з відповідним додаванням пропіленгліколю. Перед оперативним втручанням тварин піддавали харчовій депривації, але вони мали вільний доступ до води. Під час гострих дослідів тваринам вводили як наркоз тіопентал натрію

в дозі 60 мг/кг. Після лапаротомії канюлювали жовчну протоку, і через 20 хвилин після канюлювання протоки збирали шість півгодинних проб печінкового секрету. Всі експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин і Закону України № 3447 IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [6, 15].

Важливими компонентами жовчі ссавців є ліпіди та жовчні кислоти, які відіграють ключову роль у формуванні її колоїдної та міцелярної структури, тому в кожній відібраній пробі жовчі методами тонкошарової хроматографії, модифікованими в нашій лабораторії, визначали вміст таких ліпідних компонентів жовчі: фосфоліпіди, холестерол, вільні жирні кислоти, тригліцериди, етери холестеролу [9], жовчні кислоти [1].

Проводили розрахунки холато-холестеролового коефіцієнта (коефіцієнта літогенності жовчі), коефіцієнта етерифікації холестеролу (співвідношення вільного холестеролу та його етерів), розраховували співвідношення фосфоліпідів і загального холестеролу в жовчі самців щурів [2].

Показники концентрації окремих ліпідів у жовчі самців щурів, які отримували флутамід, порівнювали з відповідними в часі показниками концентрації ліпідів у жовчі тварин контрольної групи. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета Statistica 7.0 (Stat Soft, США) з урахуванням критерію t Стьюдента. Нормальність розподілу даних оцінювали за допомогою тесту Шапі-

ро – Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності за  $p \leq 0,05$  [11, 12].

## Результати та їх обговорення

За результатами аналізу зібраних упродовж гострого досліду зразків жовчі самців щурів виявлено, що флутамід викликав зміну динаміки секреції фосфоліпідів до жовчних каналців, унаслідок чого концентрація фосфоліпідів в останній (шостій) півгодинній пробі жовчі була на 20,22% ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж у контролі (табл. 1). Останнє супроводжувалося одночасною тенденцією до значного зростання (26,8%) в цій жовчі вмісту вільних жирних кислот.

Натомість концентрація тригліцеридів у жовчі четвертої, п'ятої та шостої проб була вищою за контрольні значення на 46,76-84,95% ( $p < 0,05$ ). Тобто, попереднє триденне введення самцям щурів флутаміду в дозі 25 мг/кг маси тіла статистично значуще впливало лише на визначену в гострому досліді динаміку надходження до жовчі фосфоліпідів і тригліцеридів.

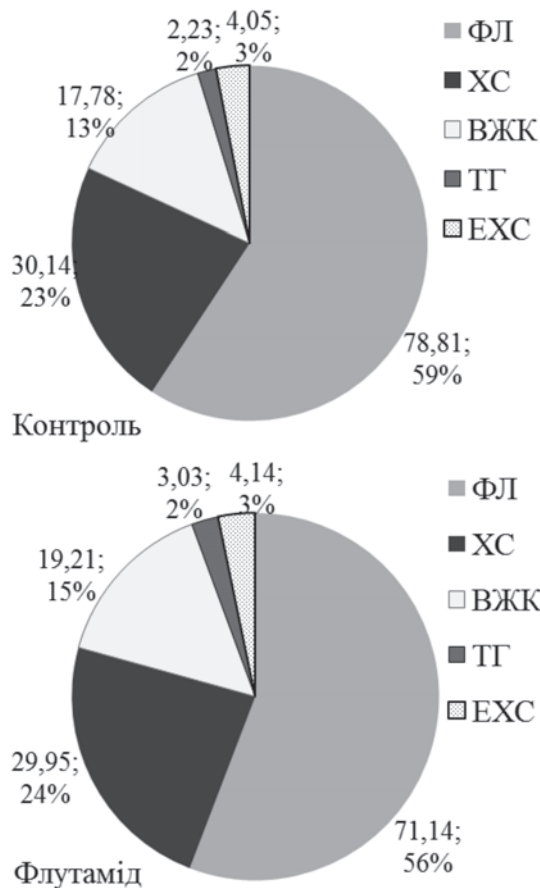
У самців щурів, які зазнали триденного навантаження флутамідом, співвідношення визначених ліпідів у жовчі, зібраній за весь час гострого досліду, відрізнялося від контролю меншою концентрацією фосфоліпідів. Частка фосфоліпідів у жовчі самців щурів, які отримували флутамід, становила 56%, тоді як у контролі їх було 59% від загальної кількості ліпідів жовчі (рис. 1).

**Таблиця 1.** Концентрація ліпідів у жовчі щурів-самців (мг%,  $M \pm SD$ ) під впливом флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів)

Проби жовчі	Серія	Фракції ліпідів				
		фосфоліпіди	холестерол	вільні жирні кислоти	тригліцериди	етери холестеролу
1	Контроль	77,44±12,74	30,62±4,69	18,92±3,45	2,50±0,51	4,36±1,80
	Флутамід	76,45±8,27	30,32±2,91	18,07±3,88	2,67±0,57	4,47±1,06
2	Контроль	78,52±15,17	30,36±5,80	18,20±4,08	2,44±0,57	4,34±1,96
	Флутамід	75,57±7,53	31,02±2,79	18,08±3,34	2,65±0,47	4,37±1,02
3	Контроль	79,50±10,50	30,60±3,67	17,48±3,14	2,34±0,44	4,22±1,77
	Флутамід	73,00±7,28	30,47±2,35	17,80±3,81	2,90±0,46	4,35±1,08
4	Контроль	79,80±8,93	30,60±3,10	17,14±2,59	2,16±0,40	3,96±1,74
	Флутамід	69,83±6,37	30,22±2,50	19,37±3,59	3,17±0,48**	4,12±1,06
5	Контроль	77,40±10,15	29,18±2,94	17,44±2,52	2,08±0,59	3,72±1,66
	Флутамід	68,02±6,73	29,18±2,58	20,30±3,66	3,40±0,53**	3,83±1,09
6	Контроль	80,20±9,55	29,50±3,87	17,48±2,93	1,86±0,61	3,68±1,56
	Флутамід	63,98±5,74*	28,20±2,69	22,16±3,95	3,44±0,52**	3,62±1,13

Примітка: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  порівняно з показниками контрольної групи.

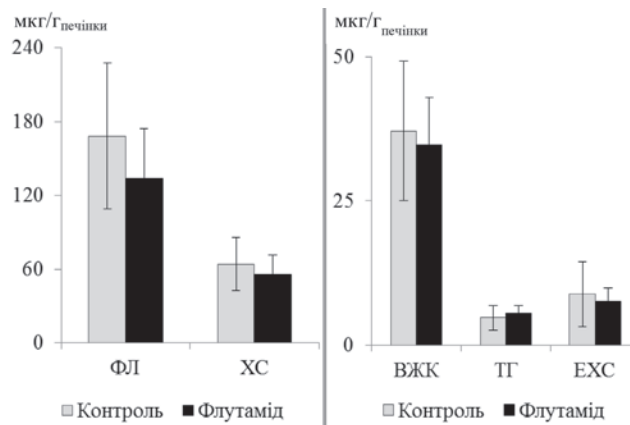
## Оригінальні дослідження



**Рис. 1.** Середній вміст ліпідів (концентрація в мг% і відсоткова частка кожної ліпідної фракції) в жовчі, зібраній за 180 хв гострого дослідження в самців щурів контрольної групи та після введення флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів): ФЛ — фосфоліпіди; XC — холестерол; VJK — вільні жирні кислоти; TG — тригліцериди; EXC — етери холестеролу.

Хоча в жовчі самців щурів, яким попередньо вводили флутамід, концентрація тригліцеридів перевищувала контрольний показник, їх частка серед інших визначених фракцій ліпідів жовчі становила близько 2% як у дослідній, так і в контрольній групі. Причому сумарний дебіт (кількість ліпиду, виділеного за весь час гострого дослідження печінкою щурів і жовчю) кожного з п'яти визначених ліпідів жовчі самців щурів статистично не відрізнявся у тварин, які отримували флутамід, від показників контрольної групи (рис. 2).

Важливе значення для підтримання сталості колоїдної системи жовчі має співвідношення її окремих компонентів, насамперед ліпідів і жовчних кислот. Найвідомішим розрахунковим показником стану жовчі є холато-холестероловий коефіцієнт [2]. Із розрахованих



**Рис. 2.** Сумарний дебіт фосфоліпідів (ФЛ), холестеролу (XC), вільних жирних кислот (ВЖК), тригліцеридів (ТГ) та етерів холестеролу за 180 хв гострого дослідження в жовчі самців щурів контрольної групи та після введення флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів).

коефіцієнтів видно, що холато-холестеролове співвідношення та інтенсивність етерифікації холестеролу не зазнавали суттєвих змін під впливом попереднього введення самцям щурів флутаміду. Але слід відзначити, що в усіх досліджуваних проміжках гострого експерименту ці кількісні показники в жовчі щурів, навантажених флутамідом, були нижчими, ніж у контролі (табл. 2).

Після триденного навантаження самців щурів флутамідом співвідношення фосфоліпідів і холестеролу в жовчі тварин дослідної групи виявилось значуще нижчим, ніж у контролі. Фосфоліпіди жовчі виконують захисну функ-

**Таблиця 2.** Вплив флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів) на співвідношення ліпідів у жовчі самців щурів (M±SD)

№ проби	Форма дослідження	Холато-холестероловий коефіцієнт	Коефіцієнт етерифікації холестеролу	Співвідношення фосфоліпідів і загального холестеролу
1	Контроль	15,15±2,57	7,51±1,53	2,22±0,09
	Флутамід	14,79±1,03	6,95±0,85	2,20±0,11
2	Контроль	15,25±2,89	7,53±1,59	2,27±0,10
	Флутамід	13,56±1,41	7,27±0,86	2,14±0,05*
3	Контроль	14,73±2,47	7,84±1,79	2,29±0,06
	Флутамід	13,38±0,77	7,22±1,09	2,10±0,10**
4	Контроль	14,09±1,89	8,50±2,24	2,32±0,09
	Флутамід	12,94±1,09	7,59±1,28	2,04±0,13**
5	Контроль	14,36±2,07	8,71±2,45	2,35±0,11
	Флутамід	13,20±1,39	7,93±1,44	2,06±0,11**
6	Контроль	13,59±2,36	8,73±2,14	2,43±0,10
	Флутамід	13,48±0,63	8,15±1,52	2,02±0,14***

Примітка: \*— $p < 0,05$ , \*\*— $p < 0,01$ , \*\*\*— $p < 0,001$  порівняно з показниками контрольної групи.

цію, зменшуючи детергентні ефекти холатів, і утворюють із холестеролом і жовчними кислотами комплекси — міцели, а зменшення вмісту фосфоліпідів у жовчі створює умови для прояву токсичних ефектів жовчних кислот і для випадання холестеролу в осад із наступним літогенезом [14, 22, 23, 26]. Проте слід зазначити, що ефекти флутаміду на співвідношення фосфоліпідів і холестеролу в жовчі не супроводжувалися зміною коефіцієнта літогенності жовчі (холато-холестеролового співвідношення). Отже, немає достатніх підстав стверджувати про літогенні ефекти цього блокатора на тлі застосованого триденного навантаження самців щурів. Виявлені зміни концентрації фосфоліпідів і тригліцеридів у жовчі самців щурів під впливом флутаміду можуть бути пов'язаними зі збільшенням вмісту ендогенних андрогенів і продуктів їх подальшого метаболічного перетворення — естрогенів в умовах застосування нестероїдного блокатора тестостеронових рецепторів у даній схемі дослідження.

## Висновки

1. Застосування флутаміду (25 мг/кг, інтрагастрально, щоденно, протягом 3 днів) у самців щурів в умовах експерименту викликало зменшення концентрації фосфоліпідів і зниження фосфоліпід-холестеролового співвідношення в жовчі, отриманій у гоєструму досліді.
2. У зв'язку з широким застосуванням препарату в медичній практиці та з огляду на виявлені його ефекти на ліпідний склад жовчі на тлі короткочасного навантаження в самців щурів доцільно дослідити вплив тривалого застосування цього препарату на характеристики зовнішньосекреторної функції печінки в тварин обох статей.

## Список використаної літератури

1. С.с. 4411066/14 USSR, MBI G 01 N33/50. A method of determining bile acids in biological fluids. Veselsky SP, Liashenko PS, Lykianenko IA (USSR). № 1624322; Stat. 25.01.1988; publ. 30.01.1991, Bull. № 4.
2. Ganitkevich YV, Karbach YV. The study of bile. Biochemical and biophysical methods. Kyiv: Vyshcha shkola; 1985.
3. Gerasimova TV, Gopchuk OM. Correction of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. Women's Health. 2015; 6(102):136-40.
4. Grygorenko VM, Volkov SS, Danilets RO, Vikarchuk MV. Steroidal and nonsteroidal antiandrogens in the palliative treatment of prostate cancer: comparison of long-term results. Zdorov'e muzhchyny. 2014; 3:156-61.

5. Grygorenko VM, Volkov SS, Danilets RO, Vikarchuk MV, Valchischin AN. Comparative evaluation of the results of treatment of prostate cancer with non-steroidal antiandrogen in standard and reduced doses. Zdorov'e muzhchyny. 2015; 3(54):27-30.
6. The Law of Ukraine «On protection of animals from cruelty» from 21.02.2006 number 3447-IV. Supreme Council of Ukraine. 2006;27:230.
7. Kapshuk IM. Features of treatment of polycystic ovary syndrome on the overweight background. Reprod Endocrin. 2015; 5(25):21-6.
8. Kuznetsova IV, Nabiyeva KP, Romantsova TI, Kuzmina TS. The efficacy of systemic treatment of androgen-dependent dermatopathy in women of reproductive age. Meditsinskiy sovet. 2015;9:42-8.
9. Patent 99031324 Ukraine, MBNA61B5/14 Bioliquids method of sample preparation for determination of lipid substances of nature. Veselsky SP, Liashenko PS, Kostenko SI, Gorenko ZA, Kurovska LF. № 33564 A; Stat.05.10.1999; publ. 15.02.2001, Bull. № 1.
10. Reznikov AG. Reproductive endocrinology: from fundamental studies to clinical practice. Zdorovia Ukrainy. 2012;2:16-7.
11. Filimonova NB, Fil IO, Mikhailova TS. Statistical analysis of data pursuant to the science-based medicine. Initial analysis of quantitative data, experimental results presentation. Med Transport Ukraine. 2004;4:30-8.
12. Filimonova NB, Fil IO. Statistical analysis of data pursuant to the science-based medicine. Comparison groups in quantitative terms. Med Transport Ukraine. 2005;4:86-93.
13. Al'Maruf A, O'Brien P. Flutamide-induced cytotoxicity and oxidative stress in an in vitro rat hepatocyte system. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:398285.
14. Boyer JL. Bile formation and secretion. Comp Physiol. 2013 Jul;3(3):1035-78.
15. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Book European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Strasbourg, 18.03.1986.
16. Gao X, Xie C, Wang Y, Luo Y, Yagai T, Sun D, et al. The antiandrogen flutamide is a novel aryl hydrocarbon receptor ligand that disrupts bile acid homeostasis in mice through induction of Abcc4. Biochem Pharmacol. 2016;1(119):93-104.
17. Iwanaga T, Nakakariya M, Yabuuchi H, Maeda T, Tamai I. Involvement of bile salt export pump in flutamide-induced cholestatic hepatitis. Biol Pharm Bull. 2007;30(4):739-44.
18. Jones JG. Hepatic glucose and lipid metabolism. J. Diabetologia. 2016; 59(6):1098-1103.
19. Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, et al. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study. Adv Ther. 2008 Apr; 25:321-8.
20. Kostrubsky SE, Strom SC, Ellis E, Nelson SD, Mutlib AE. Transport, metabolism, and hepatotoxicity of flutamide, drug-drug interaction with acetaminophen involving phase I and phase II metabolites. Chem Res Toxicol. 2007 Oct;20(10):1503-12.
21. Legendre A, Jacques S, Dumont F, Cotton J, Paullier P, Fleury MJ, et al. Investigation of the hepatotoxicity of flutamide: pro-survival/apoptotic and necrotic switch in primary rat hepatocytes characterized by metabolic and transcriptomic profiles in microfluidic liver biochips. Toxicol in Vitro. 2014;28(5):1075-87.
22. Linton KJ. Lipid flopping in the liver. Biochem Soc Trans. 2015;43(5):1003-10.
23. Nicolaou M, Andress EJ, Zolnericis JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. Canalicular ABC transporters and liver disease. J. Pathol. 2012;226(2):300-15.
24. Ponziani FR, Pecere S, Gasbarrini A, Ojetti V. Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. Expert Rev Gastroenter Hepatol. 2015;9(8):1055-67.
25. Teppner M, Boess F, Ernst B, Pähler A. Biomarkers of flutamide-bioactivation and oxidative stress in vitro and in vivo. Drug Metab Dispos. 2016 Apr;44(4):560-9.
26. Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. J Lipid Res. 2009 Apr;50 Suppl: 406-11.
27. Kan WH, Hsieh CH, Schwacha MG, Choudhry MA, Raju R, Bland KI, et al. Flutamide protects against trauma-hemorrhage-induced liver injury via attenuation of the inflammatory response, oxidative stress, and apoptosis. J Appl Physiol (1985). 2008 Aug;105(2):595-602.

(Надійшло до редакції 18.09.2017 р.)

## Липиды желчи самцов крыс в условиях блокады андрогеновых рецепторов флутамидом

И.С. Чернуха<sup>1</sup>, Е.М. Решетник<sup>1</sup>, С.П. Весельский<sup>1</sup>,  
А.Г. Резников<sup>2</sup>, М.Ю. Макаrchук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко

<sup>2</sup> Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

**Резюме.** Применение флутамида ограничивается его гепатотропными эффектами, в частности способностью подавлять транспортные и синтетические процессы в печени. Среди многочисленных функций, выполняемых печенью, важное место занимают липидный обмен и желчеобразование. Физиологическое соотношение липидных компонентов желчи нарушается под воздействием различных факторов, что может вызвать расстройство желчсекреторной и желчевыделительной функций.

**Цель работы** — исследовать влияние флутамида на содержание в желчи самцов крыс липидных компонентов: холестерина, фосфолипидов, жирных кислот и триглицеридов. **Материалы и методы.** Исследование проведено на четырнадцать белых крысах-самцах массой 0,18-0,23 кг. Флутамид (разведенный пропиленгликолем) в дозе 25 мг/кг массы тела вводили в течение 3 дней ежедневно интрагастрально. Контроль — интрагастральное введение в течение 3 дней воды с соответствующим добавлением пропиленгликоля. В острых опытах (наркоз — тиопентал натрия, 60 мг/кг) в течение трех часов собрано шесть образцов желчи, в которой методом тонкослойной хроматографии определены концентрации фосфолипидов, холестерина, свободных жирных кислот, триглицеридов, эфиров холестерина и желчных кислот. Рассчитаны холато-холестероловый коэффициент (коэффициент литогенности желчи), коэффициент этерификации холестерина и соотношение фосфолипидов и общего холестерина желчи. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета Statistica 7.0 (Stat Soft, США) с учетом критерия t Стьюдента и проверкой нормальности распределения данных с помощью теста Шапиро – Уилка. **Результаты.** Флутамид уменьшал концентрацию фосфолипидов в желчи самцов крыс, но вызвал рост содержания триглицеридов в ней. Под влиянием флутамида снижалось соотношение фосфолипидов и холестерина, но не оставались неизменными коэффициенты литогенности и этерификации. **Выводы.** Применение флутамида (25 мг/кг, интрагастрально, ежедневно, в течение 3 дней) у самцов крыс вызывает уменьшение концентрации фосфолипидов и снижение фосфолипид-холестеролового соотношения в желчи, полученной в остром опыте. В связи с широким применением препарата в медицинской практике и учитывая выявленные его эффекты на липидный состав желчи при кратковременной нагрузке у сам-

цов крыс целесообразно исследовать влияние более длительного применения этого препарата на характеристики внешнесекреторной функции печени у животных обоих полов.

**Ключевые слова:** флутамид, печень, желчь, липиды желчи, самцы крыс.

## Lipids in bile of male rats under the blocked androgen receptors conditions

I.S. Chernuha<sup>1</sup>, Ye.N. Reshetnik<sup>1</sup>, S.P. Veselsky<sup>1</sup>,  
A.G. Reznikov<sup>2</sup>, M. Yu. Makarchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kyiv National Taras Shevchenko University

<sup>2</sup>V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism Academy of Medical Sciences of Ukraine

**Abstract.** The flutamide usage is limited by its hepatotropic effects, especially due to its ability to inhibit specific synthetic and transport processes in the liver. Among variety liver functions, an important role is given to lipid metabolism and bile formation. Optimal physiologic ratio of the bile lipid components and lipid content in the blood are modified by various factors that may cause dysfunctions of bile formation and secretion. **Aim.** The aim of this study was to investigate flutamide effect on male rat bile lipid components (cholesterol, phospholipids, fatty acids and triglycerides) concentrations. **Materials and methods.** Research was carried out on fourteen Wistar male rats (0.18-0.23 kg) of local breeding. In experimental group flutamide was administered intragastrically daily at a dose of 25 mg/kg for 3 days. Control animals received flutamide vehicle. Six half-hour samples of rat bile were collected in an acute experiments under thiopental anesthesia (60 mg/kg). The concentrations of phospholipids, cholesterol, free fatty acids, triglycerides, cholesterol esters and bile acids in rat bile were defined by TLC. There were calculated the bile acids / cholesterol ratio, the rate of cholesterol esterification, the phospholipids / total cholesterol ratio in bile. Statistical analysis of the results was done with Statistica 7.0 (Stat Soft, USA). Statistical significance of the data differences was calculated by Student's t-test. **Results.** Flutamide reduced concentration of the bile phospholipids, while caused an increase in the triglyceride content. Under the influence of flutamide the ratio phospholipids / total cholesterol decreased, but the bile acids / cholesterol and the cholesterol / cholesterol esters ratios remained unchanged. **Conclusions.** The short-term of flutamide treatment of male rats causes a decrease in the bile concentration of phospholipids and phospholipid / total cholesterol ratio. It is reasonable to study effects of its chronic administration in both sexes and to estimate their sex-related differences.

**Keywords:** flutamide, liver, bile, bile lipids, male rat.

# Репродуктивна функція у хворих на рак щитоподібної залози чоловіків

Є.В. Лучицький,  
В.Є. Лучицький,  
Г.А. Зубкова,  
В.М. Рибальченко,  
І.І. Складанна,  
С.В. Гулеватий

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** В огляді висвітлено сучасні погляди на вплив комбінованого лікування раку щитоподібної залози в чоловіків на сперматогенез і його гормональну регуляцію залежно від кількості курсів радіоїодтерапії.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, чоловік, тестостерон, сперма, ФСГ, ЛГ, радіоїодтерапія.

Проблеми захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) і визначення підходів до їх лікування залишаються актуальними в сучасній ендокринології. Вагомого значення ці питання набувають у випадках онкологічних захворювань ЩЗ, які посідають друге місце за поширеністю серед злоякісних новоутворень ендокринної системи. Останніми десятиліттями спостерігається зростання поширеності раку ЩЗ (РЩЗ) у загальній популяції, надто серед населення, яке в дитячому віці перебувало в радіоактивно забруднених унаслідок техногенних катастроф регіонах [1-3]. Вагомими чинниками зростання показників поширеності РЩЗ, окрім техногенного впливу, є посилення уваги до даної проблеми з боку медичної спільноти, доступність і вдосконалення методів ранньої діагностики цієї патології. За даними різних реєстрів, щорічна захворюваність на РЩЗ серед чоловіків становить від 1,2 до

2,8 випадків на 100 000 населення. Загально-визнаним сучасним стандартом лікування РЩЗ є поєднання хірургічного, променевого методів і супресивної гормонотерапії. Превалюючим методом оперативного лікування РЩЗ є тотальна тиреоїдектомія, що призводить до розвитку гіпотиреозу. Ефекти впливу недостатності гормонів ЩЗ на чоловічу статеву та репродуктивну функції добре вивчено на тваринних моделях, але недостатньо — серед людей. Підвищення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) спричиняє зменшення ваги сім'яників і сім'яних міхурців у самців щурів і кролів [4]. Експериментальний гіпотиреоз у самців щурів протягом 1 місяця призводив до вираженого погіршення сексуальної функції у вигляді відсутності лібідо та еякуляцій. Пролонгація гіпофункції ЩЗ призводила до посилення ураження сім'яників у вигляді помірних гістопатологічних порушень тестикулярної тканини, пригнічення сперматогенезу та зниження концентрації тестостерону в сироватці крові [5, 6]. Натомість у хворих на РЩЗ чоловіків після припинення приймання

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, І.І. Складанна, С.В. Гулеватий

## Огляди

препаратів тироксину перед призначенням радіоактивного йоду гіпофункція ЩЗ триває короткий проміжок часу.

Після проведення хірургічного лікування у хворих на РЩЗ чоловіків загальноприйнятим є застосування препаратів радіоактивного йоду ( $^{131}\text{I}$ ) для абляції резидуальної (залишкової) тканини ЩЗ [7, 8]. Тривалі результати лікування є зазвичай задовільними, надто в пацієнтів із метастазами в лімфатичних вузлах і легенях, проте ефективність і безпечність використання  $^{131}\text{I}$  за даної патології наразі залишається предметом досліджень і дискусій, оскільки в частини пацієнтів лікування  $^{131}\text{I}$  може призводити до пошкоджень у радіаційно чутливих органах [9], також можуть розвинутися такі ускладнення, як лейкоемія, фіброз легень, гострий або хронічний сіалоаденіт, шлунково-кишкові порушення [10]. Відомо, що тестикулярна тканина посідає друге місце за ступенем радіочутливості після органів кровотворення [5]. Отже, має місце поєднаний вплив гіпотиреозу та подальшої радіонуклідної терапії на функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи. За даними літератури, максимальне накопичення  $^{125}\text{I}$  у сім'яниках мишей відбувається через 30 хв після його введення, що свідчить про високу проникність гемато-тестикулярного бар'єру для  $^{125}\text{I}$ . Слід відзначити, що до дії  $^{125}\text{I}$  клітини чутливі на всіх стадіях сперматогенезу. Максимальне ураження зародкових клітин сім'яників відзначено після введення  $^{125}\text{I}$  у дозі 925 кБк. Причому виживання сперматогоній типу А, проміжних і типу В, а також прилептотенових сперматоцитів становило 40,4%, 51,4% і 24, % відповідно [4, 5].

В експерименті встановлено радіаційно зумовлене порушення контуру регуляції системи гіпофіз-гонади у вигляді пригнічення інкреторної та гаметопродукуючої функцій сім'яників на тлі хронічного надходження радіонуклідів до організму самців щурів. Дані процеси відбувалися внаслідок порушення регуляції з боку аденогіпофіза, функціонального стану клітин Лейдига та дегенерації гермінативного епітелію. Особливістю виявлених змін було ізольоване порушення інкреторної функції гонад на початкових етапах без пошкодження гаметоутворюючої, з наступним поєднанням і посиленням вираженості цих патологій [4].

У декількох дослідженнях виявлено несприятливі гонадальні ефекти [11, 12] або порушення фертильності [13] в чоловіків із РЩЗ після РЙТ. Порушення гермінативних клітин відзначено в невеликій групі чоловіків із диференційованим РЩЗ після радіойодтерапії, які спостерігалися протягом 3,5 років [14]. Ці результати підтверджено в ретроспективному дослідженні інших авторів [15].

Наразі радіометаболічна терапія радіоактивним йодом є стандартом лікування диференційованого РЩЗ, а також одним із методів лікування тиреотоксикозу в США та більшості розвинених країн. Чоловіки віком до 40 років становлять близько 10% усіх таких пацієнтів. Виникає питання, чи ця терапія може викликати пошкодження фертильного потенціалу чоловіків. Більшість праць стосовно першої категорії хворих указують на ушкодження зародкового епітелію, безпосередньо пов'язані з отриманою кумулятивною дозою. Пацієнти з тиреотоксикозом зазвичай добре переносять терапію в плані ризику стерильності. Проте молоді чоловіки, хворі на РЩЗ, надто з метастазами в легенях, які отримують багаторазові курси РЙТ, мають бути інформованими про ризик стосовно їх фертильності. Тому оцінка функції яєчок є доцільною в цих пацієнтів. Якщо відзначаються порушення фертильного потенціалу, слід розглянути варіант заморожування сперми. Встановлено, що статеві залози зазнають радіаційного опромінення від вільних і йодованих білків, що циркулюють у крові, та від екскретованого із сечею радіоактивного йоду (РЙ). Після введення РЙ джерелами впливу іонізуючого опромінення яєчок є кров, сечовий міхур і кишечник, додатковим компонентом є РЙ, сконцентрований у метастазах (головним чином у тазових за їх наявності). Вплив на статеві залози в перші 3 дні після лікування РЙ може бути зменшений доброю гідратацією та частим сечовипусканням і випорожненням кишечника декілька разів у перші дні [16].

Було обстежено 103 пацієнти з диференційованим РЩЗ і метастазами в лімфатичних вузлах або віддаленими метастазами (92 з папілярним і 11 із фолікулярним) віком 17-60 років, які періодично, протягом у середньому  $93,7 \pm 54$  міс., отримували лікування РЙ у дозі 30-100 мСі через 45 днів після відміни

тироксину або через 15 днів після відміни трийодтироніну для абляції залишкової тканини ЩЗ і 100-150 мСі для визначення впливу радіодтерарпії на функцію яєчок [17]. Середній показник концентрації ФСГ у сироватці крові евтореоїдних пацієнтів на тлі приймання тироксину не відрізнявся вірогідно від середнього показника в чоловіків протягом короткого періоду гіпотиреозу після відміни тироксину ( $13,2 \pm 9,7$  МОд/л vs  $11,8 \pm 11,3$  МОд/л), причому не виявлено кореляції між показниками рівнів ФСГ і ТТГ ( $r=0,07$ ). Середні рівні ФСГ у сироватці крові після лікування РЙ (кумулятивна доза РЙ у 103 пацієнтів становила в середньому 167 мСі) були вірогідно підвищеними:  $15,3 \pm 9,9$  МОд/л vs  $6,5 \pm 3,1$  МОд/л перед лікуванням. До того ж виявлено позитивну кореляцію між рівнями ФСГ і кумулятивною дозою РЙ, отриманою пацієнтами ( $r=0,40$ ,  $p<0,001$ ). Відзначено прогресивне, вірогідне зростання рівнів ФСГ у сироватці крові з підвищенням кумулятивної дози РЙ: середній рівень ФСГ становив  $12,3 \pm 7,5$  МОд/л у пацієнтів із кумулятивною дозою РЙ 100 мСі,  $14,2 \pm 9,6$  МОд/л — із дозою 101-200 мСі,  $15,4 \pm 7,4$  МОд/л — із дозою 201-400 мСі,  $18,9 \pm 10,6$  МОд/л — із дозою 401-600 мСі та  $27,7 \pm 10,6$  МОд/л — із дозою >600 мСі. Значне зростання рівнів ФСГ спостерігалось в 36,8% випадків: 27,5% — серед пацієнтів, які отримали дозу 100 мСі РЙ, 29,1% — 101-200 мСі, 36,3% — 201-400 мСі, 62,5% — 401-600 мСі та 77,7% — >600 мСі. Тривале спостереження 21 пацієнта показало, що в 11 чоловіків мало місце тимчасове підвищення рівнів ФСГ понад нормальні показники протягом 6-12 міс. після лікування з поверненням до нормальних рівнів наступними місяцями, в 6 осіб рівні ФСГ були нормальними або незначно підвищеними. У 4 пацієнтів спостерігалось тривале перманентне прогресивне підвищення рівнів ФСГ у крові. Не відзначено змін рівнів тестостерону в крові обстежених перед початком і після лікування. До того ж не виявлено кореляції між рівнями тестостерону та кумулятивною дозою. У небагатьох обстежених відзначено зменшення кількості нормокінетичних сперматозоїдів. Порушення гермінативного епітелію відбувалося вже після приймання невеликих доз РЙ після 1-го курсу. Більш виражені порушення спостерігали в пацієнтів, які

приймали високі кумулятивні дози РЙ протягом декількох років. Це підтверджується чіткою кореляцією між рівнями ФСГ у сироватці крові та тотальною дозою отриманого РЙ і збільшенням відсотка пацієнтів із підвищеними рівнями ФСГ у підгрупах чоловіків, які отримали більшу дозу РЙ. Порушення сперматогенезу ставали постійними у пацієнтів, які приймали високі кумулятивні дози, а також в пацієнтів із віддаленими метастазами. Автори доходять висновку, що РЙТ хворих із РЩЗ асоційовано з тимчасовим порушенням функції гермінативних клітин яєчок, проте порушення можуть ставати постійними на тлі застосування високих доз РЙ рік за роком і можуть спричинювати значний ризик неплідності, оскільки радіація за умов акумуляції РЙ у метастазах близько до яєчок стає важливим додатковим джерелом опромінення [15, 16].

У лонгітудинальному проспективному дослідженні обстежено 25 чоловіків віком 23-73 роки з диференційованим РЩЗ, які отримували лікування РЙ [17]. Гормональні дослідження проводили перед початком і через 3, 6, 12 і 18 міс. після лікування РЙ (середня доза  $9,8 \pm 0,89$  ГБк). Рівні ФСГ у сироватці крові пацієнтів перед початком лікування становили  $5,4 \pm 0,77$  МОд/л, підвищувалися вірогідно через 6 міс. після курсу РЙТ до  $21,3 \pm 2,4$  МОд/л ( $p<0,001$ ) і зменшувалися до  $7,4 \pm 1,3$  МОд/л через 18 міс. (коливання —  $1,8-9,2$  МОд/л). Рівні інгібіну В у крові становили  $178,0 \pm 25,3$  пг/мл перед початком лікування та вірогідно знижувалися до  $22,2 \pm 5,5$  пг/мл ( $p<0,001$ ) через 3 міс. після курсу, до  $29,4 \pm 5,7$  пг/мл ( $p<0,001$ ) через 6 міс. і зростали до  $154,0 \pm 23,3$  пг/мл через 18 міс. (коливання в нормі —  $75,0-350,0$  пг/мл). Рівні ЛГ у сироватці крові були в межах нормальних коливань як перед початком, так і через 3, 12 і 18 місяців після лікування. Натомість середній рівень ЛГ у крові був підвищеним через 6 міс. після лікування ( $5,9 \pm 0,69$  МОд/л vs  $2,8 \pm 0,13$  МОд/л у контролі,  $p<0,001$ ). Середній рівень загального тестостерону в крові був вірогідно підвищеним через 12 міс. після РЙТ ( $19,8 \pm 1,7$  нмоль/л,  $p<0,01$ ) і через 18 міс. ( $19,6 \pm 1,7$  нмоль/л,  $p<0,01$ ) порівняно з показником перед початком лікування ( $12,8 \pm 0,99$  нмоль/л). Коефіцієнт тестостерон/ЛГ падав від  $5,8 \pm 0,66$  перед початком лікування до  $3,00 \pm 36,7$  через 3 міс.

## Огляди

після РЙТ ( $p < 0,01$ ), до  $3,4 \pm 0,49$  ( $p < 0,01$ ) через 6 міс. і нормалізувався ( $5,5 \pm 0,6$ ) через 18 міс. після приймання РЙ. Тобто, через 3 і 6 міс. після курсу РЙТ в усіх пацієнтів із РЩЗ спостерігали підвищення рівнів ФСГ і зниження рівнів інгібіну В, що відображає значні порушення сперматогенезу. Водночас відзначено компенсовану недостатність функції клітин Лейдига. Через 18 міс. після останнього курсу РЙТ середні показники концентрації гормонів гіпофізарно-статевої системи цілком відновлювалися.

Для визначення впливу РЙТ обстежено 98 хворих на РЩЗ чоловіків репродуктивного віку (21-40 років) і 23 практично здорових чоловіків віком від 20 до 45 років [18], у яких визначали концентрації загального та вільного тестостерону (Тзаг., Тв.), естрадіолу, ЛГ, ФСГ та пролактину (ПРЛ), секстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), антиспермальних антитіл (АСАТ) у крові та морфофункціональні показники сперми. Дослідження проводили на передодні тиреоїдектомії, через 1 місяць після її проведення перед застосуванням радіоїодтерапії (в стані гіпотиреозу) та через 4 і 12 місяців після 1-го курсу РЙТ (доза РЙ 1,174-4,398 ГБк). Середній рівень Тзаг. у сироватці крові обстежених із РЩЗ в усі терміни обстеження не відрізнявся вірогідно від показників чоловіків контрольної групи. Середній рівень Тв. також вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника в усіх групах обстежених, проте був вірогідно зниженим у пацієнтів після тиреоїдектомії. Середній рівень естрадіолу в крові був вірогідно підвищеним у пацієнтів напередодні лікування та через 3 міс. після приймання РЙ, в інших групах не відрізнявся від показника здорових чоловіків. Середні рівні ЛГ і пролактину в крові пацієнтів були нормальними в усіх групах, окрім пацієнтів після тиреоїдектомії, в яких відзначено тенденцію до зниження середнього рівня ЛГ у крові. Натомість середні рівні ФСГ вірогідно зростали у чоловіків через 3 міс. після РЙТ, хоча перед лікуванням і після тиреоїдектомії були в межах нормальних коливань, а через 12 міс. після РЙТ — навіть нижчими, ніж у контрольній групі.

На відміну від цього, в когорті чоловіків віком 17-60 років, яких спостерігали в середньому через 93,7 місяця, виявлено, що рівні ФСГ

тимчасово зростали в 36% випадків, а потім, як правило, повільно знижувалися до вихідних. У пацієнтів, які приймали кілька курсів РЙТ із найвищою сумарною дозою для лікування РЩЗ, виявлено зростання рівнів ФСГ, яке в кінцевому підсумку виявилось сталим [17].

В одному з досліджень проаналізовано вплив високих доз РЙ на фертильність у чоловіків із РЩЗ і було показано, що молоді люди з диференційованим РЩЗ після лікування високими дозами РЙ мають чудовий довгостроковий прогноз [20]. Проте інформація про вплив такого лікування на статеві залози та фертильність чоловіків є обмеженою. Автори проаналізували вплив лікування чоловіків із диференційованим РЩЗ після РЙТ на фертильність, а також оцінили безпосередні дози опромінення, отримані яєчками. Було проведено проспективне дослідження для оцінки дози опромінення яєчок у 14 пацієнтів із РЩЗ віком до 40 років, які прибули на лікування РЙ і на момент обстеження спостерігалися в клініці щонайменше 3 роки. Для проспективного дослідження функції статевих залоз у них визначали в сироватці крові рівні ФСГ, ЛГ і Тзаг. Радіаційну дозу в сім'яниках (у Гр) визначали термолюмінесцентною дозиметрією. У 122 чоловіків із медіаною спостереження 21 рік (діапазон 3-39), з яких 93 були в стадії активного спостереження, оцінювали народжуваність. Встановлено, що в 59 пацієнтів народилося 106 дітей без будь-яких серйозних вад розвитку. Решта пацієнтів не бажали мати дитину. Серед 59 пацієнтів 12 отримали одну абляційну дозу РЙ 3 ГБк, 19 — до 14 ГБк, 28 — до 44 ГБк. У 14 пацієнтів, які перебували під спостереженням, середня медіана дози опромінення для кожного яєчка становила 6,4 сГр в осіб з однією дозою РЙ 3 ГБк, 14,1 сГр після 5,5 ГБк і 21,2 сГр після 9,2 ГБк. Транзиторне підвищення в сироватці крові рівнів ФСГ після лікування радіоактивним йодом нормалізувалося протягом 9 місяців після останнього введення РЙ. Результати дослідження засвідчили, що лікування РЙ у пацієнтів із РЩЗ може призвести до тимчасового погіршення функції статевих залоз. Доза опромінення, що поглинається яєчками після одноразової абляційної дози РЙ, є набагато нижчою від пов'язаної з постійним пошкодженням зародкового епітелію, і ризик неплідності для цих

хворих є мінімальним. Пацієнти з персистуючим або метастатичним РЩЗ, які потребують декількох введень РЙ, мають більший ризик статевих ушкоджень, хоча і в цій групі не знайшли жодних доказів неплідності.

Для оцінки впливу лікування РЙ пацієнтів із диференційованим РЩЗ на функцію яєчок проведено проспективне дослідження (20 чоловіків) із комплексною андрологічною та гормональною оцінкою, дослідженням сперми та проведенням УЗД мошонки в базальних умовах і через 6 і 12 місяців після РЙТ [21]. У них визначали рівні ФСГ, ЛГ, Тзаг., морфофункціональні показники сперми (концентрація сперматозоїдів, їх рухливість) та об'єм яєчок. Результати проаналізовано в цілому по групі хворих, а потім окремо в тих, хто отримав один абляційний курс лікування (1-а гр., n=10), і тих, хто отримав кілька процедур (2-а гр., n=10). Через 6 місяців після курсу РЙТ відзначено збільшення рівнів ФСГ у крові ( $8,8 \pm 1,2$  МОд/л vs  $5,2 \pm 1,2$  МОд/л у контрольній групі,  $p < 0,005$ ) і зменшення концентрації сперматозоїдів в 1 мл сперми ( $28,8 \pm 7,7$  млн/мл vs  $54,5 \pm 7,1$  млн/мл,  $p < 0,005$ ) й об'єму яєчок ( $15,2 \pm 3,1$  мл vs  $13,7 \pm 0,8$  мл,  $p < 0,005$ ) у цілому по групі. Через рік після курсу РЙТ у 7 пацієнтів спостерігали олігозооспермію (5 осіб у гр. 2 і 2 – в гр. 1). Автори вважають, що один абляційний курс лікування РЙ у хворих на РЩЗ справляє менший вплив на функцію яєчок, ніж кілька курсів РЙТ. Кілька курсів лікування РЙ пацієнтів із рецидивуючим або метастатичним РЩЗ можуть призвести до постійного порушення одного або декількох параметрів репродуктивного потенціалу чоловіків [21].

Обстежували також 52 чоловіків із РЩЗ через 6, 12 і 18 міс. після РЙТ ( $3,7$ - $5,5$  GBq  $^{131}\text{I}$ , середня доза  $4,25$  GBq  $^{131}\text{I}$  – група 1) і 22 чоловіків, які отримували високу кумулятивну дозу ( $13$ - $27,7$  GBq  $^{131}\text{I}$ , у середньому  $20,3$  GBq  $^{131}\text{I}$  – група 2) [23]. Рівні ФСГ у сироватці крові були підвищеними через 6 міс. після курсу РЙТ в усіх пацієнтів групи 1, проте через 12 міс. вони знизились і в 37 (71,2%) чоловіків нормалізувалися. Через 18 міс. рівні ФСГ були нормальними в усіх обстежених групи 1. У пацієнтів групи 2 підвищені рівні ФСГ спостерігали у 12 з 22 (54,5%) осіб, у 8 (66,7%) з них відзначено олігоспермію. Через 6 міс. після РЙТ підвищені рівні ЛГ спостерігали в

5 з 52 (9,6%) чоловіків групи 1, які нормалізувалися через 12 міс., і в 5 з 22 (22,7%) пацієнтів групи 2. Рівень тестостерону був нормальним в усіх пацієнтів. Проте автори стверджують, що РЙТ у чоловіків із РЩЗ спричиняє порушення тестикулярної функції. Тимчасове підвищення рівнів ФСГ відбувається досить часто, але через 18 міс. спостерігається їх нормалізація. Олігозооспермію виявлено в третини обстежених після високої кумулятивної дози РЙ. Натомість автори не провели дослідження сперми після терапії в цих пацієнтів і не можуть констатувати наявності перманентної інфертильності в них. Вони рекомендують таким чоловікам зберігати сперму в банку сперми, надто пацієнтам, які отримують високі дози РЙ – 14 ГБк і більше [22].

Вплив кумулятивних доз РЙ на функцію статевих залоз досліджено в чоловіків із папілярною карциномою ЩЗ [23]. Обстежено 87 чоловіків напередодні та через 2, 6 і 12 місяців після приймання РЙ. У 87,4% випадків рівні ФСГ підвищувалися після лікування та у 20,7% із них залишалися підвищеними впродовж усього періоду спостереження. Середній рівень ФСГ через 2-6 міс. після кожного курсу РЙ був вірогідно вищим за вихідний ( $p < 0,01$ ), виявлено вірогідну кореляцію з отриманою кумулятивною дозою РЙ ( $p < 0,001$ ). Не виявлено кореляції між рівнями ЛГ і Тзаг. у сироватці крові з дозами РЙ. Зменшення числа сперматозоїдів відзначено в 35,8% випадків, і воно зберігалось впродовж усього періоду спостереження. Підвищені рівні ФСГ корелювали з падінням числа сперматозоїдів на тлі всіх доз РЙ ( $p < 0,005$ ). Автори стверджують, що лікування РЙ може призводити до тимчасового порушення статевої функції в чоловіків. Для зменшення несприятливих ефектів на статеві функції необхідно використовувати якнайменші дози РЙ. Подібного висновку дійшли також інші дослідники, які стверджують, що РЙТ у чоловіків із РЩЗ може спричинити порушення тестикулярної функції, причому ці порушення асоційовано з кумулятивною дозою РЙ [24].

Проаналізовано дев'ять електронних баз даних (59 статей і 334 тези) стосовно контрольованих досліджень ефектів РЙТ у чоловіків із РЩЗ на статеву систему [25]. За початкової дози РЙ  $\leq 150$  mCi рівні ФСГ і ЛГ у крові

## Огляди

пацієнтів зростали в період між 2-м і 6-м місяцями після РЙТ і нормалізувалися протягом 18 місяців. Концентрація Тзаг. у сироватці крові вірогідно не зменшувалася. Натомість в одному дослідженні підвищення рівнів ФСГ у крові визначено у 27% випадків для дози 351-594 мСі та у 81% для дози >594 мСі через 18 місяців після РЙТ. Накопичувальна доза  $^{131}\text{I}$  корелювала з показниками ФСГ у довгостроковій перспективі. В іншому дослідженні приблизно в 1 з 8 чоловіків спостерігали олігозооспермію за 1 рік після курсу РЙТ. Коефіцієнти неплідності, невиношування вагітності та вроджених вад розвитку потомства були підвищеними, але слід зазначити, що дане дослідження було обмежено невеликою кількістю обстежених. Автори роблять висновок, що, за даними проаналізованих публікацій стосовно впливу терапевтичних доз РЙ у чоловіків із РЩЗ на функцію статевих залоз, порушення функції яєчок є загальним явищем протягом декількох місяців за умов використання разової терапевтичної дози РЙ. Гормональні порушення в пацієнтів, що проявлялися підвищенням рівнів ЛГ і зниженням Тзаг., зазвичай регресували протягом 18 місяців після РЙТ, якщо отримана доза РЙ була меншою від 150 мСі, але ризик розвитку сталої статевої дисфункції збільшувався у хворих на РЩЗ пацієнтів після повторного курсу РЙТ або високої сумарної дози РЙ. Тобто, застосування однієї дози РЙ (<150 мСі) не впливає вірогідно на чоловічу фертильність, але більші дози можуть призвести до неплідності в частини чоловіків. Ризик розвитку сталої дисфункції статевих залоз збільшується після декількох доз і високих кумулятивних доз РЙ. Необхідно проведення контрольованих, послідовних проспективних досліджень впливу РЙТ у хворих на РЩЗ чоловіків на функцію статевих залоз і потомство з довгостроковим спостереженням.

Значно менше досліджень стосувалися впливу лікування РЙ у чоловіків із РЩЗ на морфофункціональні показники сперми. Аналіз сперми, проведений у невеликій кількості пацієнтів, показав зниження кількості активно рухливих форм сперматозоїдів. Обстеження 493 дітей, народжених від батьків із РЩЗ, які отримували РЙТ (у середньому в дозі 141 мСі), не показало будь-якої різниці

в розвитку несприятливих результатів під час вагітності або в здоров'ї народжених дітей порівняно з показниками дітей від нелікованих батьків [15, 17].

Зниження числа сперматозоїдів перед лікуванням  $^{131}\text{I}$  встановлено лише в 3 із 20 (15,0%) пацієнтів [26]. Постійне погіршення одного або декількох параметрів функції яєчка спостерігалось в пацієнтів, які перенесли кілька курсів РЙТ: у 50% — зменшення числа сперматозоїдів, у 40% — підвищення рівня ФСГ та об'єму яєчок, а серед тих, хто отримав одну процедуру РЙТ, — у 20% і 10% відповідно.

Зменшення числа сперматозоїдів, яке зберігалось протягом усього періоду обстеження, спостерігали в 35,8% випадків. Підвищені рівні ФСГ корелювали з падінням числа сперматозоїдів на тлі всіх доз РЙ ( $p < 0,005$ ). Автори стверджують, що РЙТ може призводити до порушення статевої функції в чоловіків, яке є тимчасовим. Сперматогенез є надто чутливим до РЙТ, і цей ефект асоційовано з кумулятивною дозою РЙ [27]. Для зменшення несприятливих ефектів на статеві функції необхідно використовувати найменші можливі дози РЙ [28]. РЙТ у чоловіків із РЩЗ може призвести до мінущої редукції числа сперматозоїдів та їх рухливості. Ризик перманентних змін є малим для кумулятивної дози, меншої від 14 МВк.

У наших дослідженнях [19] показано, що в чоловіків із РЩЗ показники об'єму еякуляту, кількості сперматозоїдів (млн/мл), відсотка активно рухливих, живих і патологічних форм сперматозоїдів перед лікуванням вірогідно не відрізнялися від рекомендованих ВООЗ (2010 р.) показників, проте в них спостерігалася підвищена кількість лейкоцитів. Через 12 міс. після 1-го курсу РЙТ середні показники об'єму еякуляту, кількості сперматозоїдів (млн/мл), патологічних форм сперматозоїдів вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників, рекомендованих ВООЗ, проте відсоток активно рухливих і живих сперматозоїдів був нижчим, а показник лейкоспермії зростав. Необхідно відзначити, що в декількох пацієнтів із РЩЗ перед початком лікування було діагностовано азооспермію.

Вважають, що сперматогонії є найчутливішими до дії зовнішнього радіоактивного опромінення та цитотоксичних препаратів

тестикулярними клітинами [29, 30]. Після введення РЙ джерелом дії радіації на яєчка є кров, сечовий міхур і кишечник, а також додатковий компонент —  $^{131}\text{I}$  у метастазах, розташованих у ділянці таза. Оскільки пацієнти з метастатичним РЩЗ лікуються РЙ, коли вони перебувають у гіпотиреоїдному стані, в них знижено кліренс йодиду, що призводить до пролонгованої експозиції радіації. Отже, кумулятивна доза на яєчка після приймання 100 мСі становить приблизно 50-150 рад [16]. В експериментальних дослідженнях показано, що менші дози радіоактивних ізотопів можуть асоціюватися з розвитком азооспермії [16, 31].

Результати клінічних досліджень свідчать, що підвищені рівні ФСГ у крові є найліпшими маркерами порушення гермінативних клітин у третини пацієнтів, лікованих РЙ [17]. Тривалі обстеження 21 пацієнта були надто інформативними: кожне окреме лікування РЙ було часто асоційовано з підвищенням рівнів ФСГ порівняно з вихідними та з можливим відновленням в окремих випадках. Проте повторні курси РЙТ майже безваріантно призводили до постійно підвищених рівнів ФСГ. Ці дані показують, що порушення гермінативних клітин може бути транзиторним на тлі лікування малими дозами  $^{131}\text{I}$  — такими, які використовуються для абляції залишкової тиреоїдної тканини або лімфовузлів, але стають постійними на тлі високих кумулятивних доз. В обстежених спостерігали зниження відсотка активно рухливих форм сперматозоїдів, що підтверджує порушення гермінативних клітин, викликане високими рівнями ФСГ. Подібні результати отримано після обстеження 12 пацієнтів із метастатичним РЩЗ через 12 міс. після приймання  $^{131}\text{I}$  [14]. Тестикулярну атрофію з відсутністю сперматогенезу відзначено в 3 пацієнтів, які прийняли кумулятивну дозу  $^{131}\text{I}$  458-820 мСі [33], причому у 2 із них діагностовано тазові метастази, здатні концентрувати РЙ. Автори вважають, що чоловічі гонади можуть пошкоджуватися внаслідок застосування високих доз РЙ у пацієнтів із диференційованим РЩЗ, причому порушення лімітовано гермінативним епітелієм, і вони можуть бути незворотними.

Відомо, що у випадках ідіопатичної неплідності, коли причину не вдавалося встановити, її підґрунтя становлять пошкодження ДНК

сперматозоїдів [34]. Аномалії хроматину або пошкодження ядерної ДНК сперматозоїдів можуть бути результатом порушень у процесі укладки спіралі ДНК у ході сперматогенезу або наслідком пошкоджень ДНК вільними радикалами, які викликають оксидативний стрес, що ініціює процес апоптозу. Тому фрагментація сперматозоїдів є одним із найбільш прогностично значущих показників потенціалу чоловічої фертильності [35]. Радіація може також індукувати подвійні розриви ниток ДНК [36]. Також встановлено, що високі показники розривів ниток ДНК асоціюються з неплідністю та самовільними перериваннями вагітності [37]. Утім ми знайшли лише одну працю, в якій досліджено вплив РЙТ на фрагментацію ДНК сперматозоїдів після першого та другого курсів РЙТ [38]. Дослідження проведено в 32-річного пацієнта з РЩЗ, який через 1 міс. після тотальної тиреоїдектомії отримав 150 мСі РЙ, а через 7 міс. повторно ще 150 мСі РЙ. В аналізах сперми через 3,25, 5 і 5,25 міс. після першого курсу РЙТ знизилась об'єм сперми (1,3; 1,6; 1,4 мл відповідно), кількість сперматозоїдів в 1 мл і в усьому об'ємі сперми та число активно рухливих сперматозоїдів через 3,25 міс. (20%), але останні нормалізувалися через 5 і 5,25 міс. (35% і 30% відповідно). Також відзначено зменшення відсотка живих сперматозоїдів через 3,25 і 5 міс. (20% і 35%) із нормалізацією показника через 5,25 міс. (67%). Дослідження морфофункціональних показників сперми після 2-го курсу РЙТ показало, що об'єм сперми, число сперматозоїдів в 1 мл та в усьому об'ємі сперми (крім показника через 12 міс.), відсотки активно рухливих форм і живих сперматозоїдів були нормальними в усі терміни обстеження. Індекс фрагментації ДНК (ІФД), який визначає відсоткове співвідношення денатурованої ДНК до загальної та у фертильних чоловіків, становить понад 20%, в обстеженого з РЩЗ після 1-го курсу РЙТ становив 24% через 3,25 міс., а через 5 і 5,25 міс. знижувався до 12,9% і 16,5% відповідно. Через 12 міс. після 2-го курсу РЙТ показник ІФД залишався стабільно зниженим. Найнижчі рівні ІФД спостерігали через 28 і 57 міс. після 2-го курсу РЙТ (6,55% і 11,8% відповідно). Тобто, найбільші зміни ІФД сперматозоїдів спостерігали через 3,25 міс. після 1-го курсу РЙТ, а найбільші змі-

## Огляди

ни морфофункціональних параметрів сперми (олігозооспермію, астенозооспермію, некро-спермію та гіпоспермію) відзначали в цього пацієнта через 3,25, 5 і 5,25 міс.

Зважаючи на той факт, що найбільша поширеність РЩЗ серед чоловічого населення України припадає на активний репродуктивний вік (понад 25 років), доцільним є вивчення впливу РЩЗ і методів його лікування на репродуктивну функцію в чоловіків. За даними літератури, РЙТ у пацієнтів із РЩЗ може призводити до пошкодження гермінативних клітин, яке супроводжується підвищенням концентрації ФСГ. У більшості пацієнтів ці порушення є тимчасовими, але в частини пацієнтів, надто в тих, хто приймав декілька курсів РЙТ, порушення залишаються. Практично відсутні дослідження аномалії хроматину або пошкодження ядерної ДНК сперматозоїдів, які можуть бути результатом пошкоджень ДНК вільними радикалами, які викликають оксидативний стрес, що ініціює процес апоптозу, або наслідком пошкоджень ДНК вільними радикалами. Можливо, дослідження фрагментації сперматозоїдів як одного з найбільш прогностично значущих показників потенціалу чоловічої фертильності зможе дати інформацію стосовно механізмів пошкоджуючого впливу РЙ на фертильність чоловіків і підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до лікування.

## Список використаної літератури

1. Мущкачева ЕИ, Рабинович ВА, Привалов СВ, Поволоцкая ЕФ, Рыжова ВБ, Шорохова ВА, и др. Отдаленные эффекты облучения йодом-131 в детском возрасте. Мед. радиол. радиац. безопасн. 2006;51(2):51-61. (Mushkacheva GS, Rabinovich YeI, Privalov VA, Povolotskaya SV, Ryzhova YeF, Shorokhova VB, et al. Distant effects of <sup>131</sup>I irradiation in childhood. Med radiol radiats bezopasn. 2006;51(2):51-60).
2. Тронько МД. Рак щитоподібної залози у дітей та підлітків України, що були опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС (18 років після аварії). Світовий екологічний журнал. 2005;17(1-2):24. (Tron'ko MD. Thyroid cancer in children and adolescents of Ukraine who were irradiated as a result of ChNPP accident (18 years after the accident). Svitoviy ekologichnyi zhurnal. 2005;17(1-2):24).
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
4. Карпенко НО, Лаф'яновська ЮБ, Алесіна МЮ. Морфофункціональна характеристика сперматогенезу щурів при довгостроковому внутрішньому та зовнішньому опромінуванні у малих дозах. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: збірник наукових праць. Київ, 2006;11:601-10. (Karpenko NO, Lafyanovska YuB, Alesina MYu. Morphofunctional characteristic of spermatogenesis of rats at long-term internal and external irradiation in small doses. Problemy radiatsionoyi medytyny ta radiobiolohiyi: zbirnyk naukovykh prats. Kyiv, 2006;11:601-10).
5. Москалев ЮИ. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. Москва. Энергоатомиздат. 1989; 263 с. (Moskalev YuI. Radiobiology of incorporated radionuclides. Moskva. Enerhoatomyzdat. 1989; 263 s.).
6. Weiss SR, Burns JM. The effects of acute treatment with two goitrogens on plasma thyroid hormones, testosterone and testicular morphology in adult rats. Comp Biochem Physiol. 1988;90(3):449-52.
7. Luster M, Reiners Ch. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer. World J Endocr Surg. 2009;1(1):7-12.
8. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Apr;86(4):1447-63.
9. Ceccarelli C, Battisti P, Gasperi M, Fantuzzi E, Pacini F, Gualdrini G, et al. Radiation dose to the testes after <sup>131</sup>I therapy for ablation of postsurgical thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 1999 Oct;40(10):1716-21.
10. Maxon HR. The role of <sup>131</sup>I in the treatment of thyroid cancer. Thyroid Today. 1993;16:1-9.
11. Ahmed SR, Shalet SM. Gonadal damage due to radioactive iodine (<sup>131</sup>I) treatment for thyroid carcinoma. Postgrad Med J. 1985 Apr;61(714):361-2.
12. Handelsman DJ, Conway AJ, Donnelly PE, Turtle JR. Azoospermia after iodine-131 treatment for thyroid carcinoma. Br Med J. 1980 Dec 6;281(6254):1527.
13. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with <sup>131</sup>I for thyroid cancer. J Nucl Med. 1976 Jun;17(6):460-4.
14. Handelsman DJ, Turtle JR. Testicular damage after radioactive iodine (<sup>131</sup>I) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 1983;18(5):465-72.
15. Pacini F, Elisei R, Gasperi M. Testicular function after radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. Ann Endocrinol. 1988;49:197.
16. Maxon HR 3rd, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990 Sep;19(3):685-718.
17. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. J Nucl Med. 1994;35:418-22.
18. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med. 2000 May;27(5):503-7.
19. Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ, Зубкова ГА, Рибальченко ВМ, Складанна ІІ, Гулеватий СВ, та ін. Рівні гонадотропних та статевих гормонів у чоловіків, хворих на рак щитовидної залози в динаміці лікування. Ендокринологія. 2016;2:125-30. (Luchyts'kyu YeV, Luchyts'kyu VYe, Zubkova HA, Rybal'chenko VM, Skladanna II, Hulevatyy SV, et al. Levels of gonadotropin and sex hormones in men who have thyroid cancer in the dynamics of treatment. Endokrynolohiya. 2016;2:125-30).
20. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(<sup>131</sup>) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Jun;56(6):755-8.
21. Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82(2):259-95.
22. Rosbrio PW, Barroso AL, Rezende LL, Padro EL, Borges MA, Guimarães VC et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. Thyroid. 2006 Jul;16(7):667-70.
23. Esfahani AF, Eftekhari M, Zenooz N, Saghari M. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with (<sup>131</sup>I). Hell J Nucl Med. 2004 Jan-Apr;7(1):52-5.
24. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;18(2):183-95.
25. Sawka AM, Lea J, Alshehri B, Straus S, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Apr;68(4):610-7.
26. Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C, et al. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(2):295-299.
27. Esfahani AF, Eftekhari M, Zenooz N, Saghari M. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with (<sup>131</sup>I). Hell J Nucl Med. 2004;7:52-55.

28. Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest.* 2003 Apr;26(4):372-80.
29. Shapiro E, Kinsella TJ, Makuch RW, Fraass BA, Glatstein E, Rosenberg SA, et al. Effects of fractionated irradiation on endocrine aspects of testicular function. *J Clin Oncol.* 1985 Sep;3(9):1232-9.
30. Chapman RM, Sutcliffe SB, Rees LH, Edwards CR, Malpas JS. Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. Retrospective study in males. *Lancet.* 1979 Feb 10;1(8111):285-9.
31. Mian TA, Suzuki N, Glenn HJ, Haynie TP, Meistrich ML. Radiation damage to mouse testis cells from [<sup>99m</sup>Tc] pertechnetate. *J Nucl Med.* 1977;18(11):1116-22.
32. Erickson BH. Effect of continuous gamma-radiation on the stem and differentiating spermatogonia of the adult rat. *Mutat Res.* 1978 Oct;52(1):117-28.
33. Trunnell JB, Duffy BG Jr, Godwin JT, Peacock W, Kirschner L, Hill R. The distribution of radioiodine in human tissues: necropsy study in nine patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1950 Sep;10(9):1007-21.
34. Денисенко СВ, Дарий АС, Кононенко МІ, Зерова-Любимова ТЭ. Генетика репродукції. Київ: Ферзь-ТА, 2008; 652 с. (Denysenko SV, Daryu AS, Kononenko MI, Zerova-Lyubimova TE. Genetics of reproduction. Kyiv: Ferz-ТА, 2008; 652 p.).
35. Чернокульський ІС. Критерії оцінки потенціалу чоловічої фертильності. Укр. мед. часопис. 2013;4:154-7. (Chornokul's'kyu IS. Criteria for assessing the potential of male fertility. *Ukr med Chasopys.* 2013;4:154-7).
36. Lassmann M1, Hanscheid H, Gassen D, Biko J, Meineke V, Reiners C, et al. In vivo formation of gamma-H2AX and 53BP1 DNA repair foci in blood cells after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2010 Aug;51(8):1318-25.
37. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure as say as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod.* 1999 Apr;14(4):1039-49.
38. Esquerrй-Lamare C, Isus F, Moinard N, Bujan L. Sperm DNA fragmentation after radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Basic Clin Androl.* 2015;25:1-6.

(Надійшла до редакції 02.06.2017 р.)

## Репродуктивная функция у мужчин, больных раком щитовидной железы

**Е.В. Лучицкий, В.Е. Лучицкий, А. А. Зубкова, В.М. Рыбальченко, И.И. Складанна, С.В. Гулеватый**  
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

**Резюме.** В обзоре освещены современные взгляды на влияние комбинированного лечения рака щитовидной железы у мужчин на сперматогенез и его гормональную регуляцию в зависимости от количества курсов радиойодтерапии.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, мужчина, тестостерон, сперма, ФСГ, ЛГ, радиойодтерапия.

## Reproductive function in men with thyroid cancer

**Ye.V. Lucychsky, V.Ye. Luchytsky, H.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna, S.V. Gulevatiy**  
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism Academy of Medical Sciences of Ukraine

**Abstract.** Modern views on the effects of combined treatment of thyroid cancer in men on spermatogenesis and its hormonal regulation, depending on the number of courses of radioiodine therapy are clarified.

**Keywords:** thyroid cancer, male, testosterone, sperm, FSH, LH, radioiodine therapy.

# Спорадический полигландулярный первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы и собственные данные)

Консенсус Европейского общества эндокринных хирургов (6<sup>th</sup> Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28<sup>th</sup>-30<sup>st</sup> 2015, Varna, Bulgaria)

А.Е. Коваленко,  
А.В. Люткевич,  
М.Ю. Болгов,  
Ю.Н. Тарашенко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В обзоре отражены современные тенденции диагностики и лечения полигландулярного поражения паращитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе, которое встречается достаточно часто, от 8% до 33% наблюдений, что повышает частоту персистенции заболевания после паратиреоидэктомии по сравнению с такой у пациентов с солитарной паратиреоидной аденомой. Обсужден вопрос предоперационного прогнозирования риска полигландулярного поражения, необходимости адекватной интраоперационной ревизии паращитовидных желез и долгосрочного мониторинга после операции с целью повышения эффективности лечения этой группы больных.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, полигландулярное поражение, паратиреоидэктомия.

## Введение

Проблема первичного гиперпаратиреоза приобретает все более широкое значение в клинической практике. Патогенез гиперкальцие-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© А.Е. Коваленко, А.В. Люткевич, М.Ю. Болгов, Ю.Н. Тарашенко

мии связан с неадекватной клеточной регуляцией и избыточной секрецией паратормона увеличенными паращитовидными железами. Первичный гиперпаратиреоз чаще встречается в виде солитарной доброкачественной аденомы (80-85% случаев), иногда в виде полигландулярного заболевания — гиперплазии паращито-

видных желез либо множественных аденом (10-15%), редко выявляется карцинома паращитовидной железы (<1%). У 10% пациентов первичный гиперпаратиреоз протекает как часть семейного генетического синдрома — наиболее частого синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1), реже — множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН-2) и иногда hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome (НРТ-ЖТ — кистозные опухоли паращитовидных желез, рак в 15% наблюдений, опухоль челюсти, поражение почек) [1].

В клинической практике большинство наблюдений полигландулярного гиперпаратиреоза носят спорадический характер [2]. В патогенезе заболевания признается возможность влияния некоторых пищевых, метаболических и фармакологических факторов, которые изменяют реакцию главных клеток паращитовидных желез [2]. Некоторые из них приводят к временным, обратимым изменениям секреции паратгормона. Иногда их действие может привести к более стойким нарушениям регуляции паратиреоидного гомеостаза и развитию морфологических спорадических полигландулярных изменений паращитовидных желез [3-5].

#### **Заблеваемость спорадическим полигландулярным первичным гиперпаратиреозом**

Реальную заболеваемость полигландулярным гиперпаратиреозом определить трудно. На частоту выявления полигландулярного поражения паращитовидных желез влияют несколько факторов: объем операции на паращитовидных железах (селективное удаление одиночной аденомы из минидоступа либо рутинная двусторонняя ревизия шеи); опыт и уверенность оперирующего хирурга в определении множественного паратиреоидного поражения; опыт патологоанатома в диагностике аденомы и гиперпластических изменений паратиреоидной ткани.

Исторически сложилась точка зрения о том, что из 5 пациентов с первичным гиперпаратиреозом у 1 может иметь место полигландулярное поражение. Большое ретроспективное исследование 866 операций с проведением двухсторонней ревизии шеи за период 1960-1997 гг. показало, что одиночная аденома имела место в 77% случаев и гиперплазия — в 21% [6]. В сравнительном исследовании двух американских центров после ревизии шеи по-

лигландулярное поражение было выявлено у 16,5% больных и у 11% пациентов в случаях целенаправленной паратиреоидэктомии, выполненной под контролем сканирования [7].

Несомненно, что проведение двухсторонней ревизии шеи во время удаления солитарной паратиреоидной аденомы позволяет чаще найти гиперплазированные паращитовидные железы. Такая тактика позволила среди 350 пациентов с солитарными паратиреоидными аденомами выявить дополнительные гиперплазированные железы в 15% наблюдений [8]. Немного более низкий рейтинг выявления увеличенной контрлатеральной паращитовидной железы, расположенной с противоположной от аденомы стороны, имел место в 10% случаев среди 46 пациентов, прошедших двухстороннюю ревизию шеи [9].

Средняя частота выявления полигландулярного поражения паращитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе составляет от 2,4% до 34%, на это влияет объем проводимой ревизии шеи, зависящий от тактики одного и того же хирургического центра [10-17].

Такие разнообразные цифры ставят под сомнение клиническую значимость выявления этих дополнительных увеличенных желез. Если все эти увеличенные железы функционально значимы, то рейтинг неудачной минимально инвазивной паратиреоидэктомии должен быть значительно выше, т.е. не всегда гиперплазированная паращитовидная железа является функционально активной [18-20]. Этот парадокс подтвержден сравнительным исследованием двух хирургических центров по оценке результатов проведения рутинной двухсторонней ревизии в сравнении со сфокусированной паратиреоидэктомией. Несмотря на противоположные тактические подходы, не было статистически значимой разницы в их оперативной эффективности: 9 из 395 (2,3%) пациентов после тщательной ревизии шеи остались с гиперкальциемией по сравнению с 15 из 405 (3,7%) после минимально инвазивной паратиреоидэктомии ( $p=0,24$ ) [7].

#### **Патогенез спорадического полигландулярного гиперпаратиреоза**

##### **Определение спорадического полигландулярного гиперпаратиреоза**

Морфологическая диагностика нормальных, гиперпластических и аденоматозных

## Лекції

паращитовидных желез затруднена в связи с отсутствием надежных гистологических критериев. Микроскопическая верификация гиперплазии и аденомы слабо коррелирует с макроскопическим внешним видом. Тем не менее, анатом достаточно точно может отличить нормальные паращитовидные железы от патологических. На протяжении многих лет хирурги научились полагаться на визуальную грубую оценку веса, размера, цвета и плотности железы во время операции, чтобы выделить различные типы патологических поражений. Практическое правило для многих эндокринных хирургов заключается в том, что увеличенная железа вероятнее всего патологическая и, следовательно, должна быть гиперсекретирующей, но это не всегда так.

На сегодняшний день признаны две дискретные формы патологического роста паращитовидных желез — унигландулярная и полигландулярная. Унигландулярное увеличение (т.е. в присутствии трех оставшихся нормальных желез) представляет собой наиболее частую патологию среди всех наблюдений первичного гиперпаратиреоза с частотой встречаемости от 75% до 95%. Полигландулярное заболевание подразумевает поражение нескольких паращитовидных желез, которые вовлекаются в патологический процесс либо синхронно, либо асинхронно. Наиболее часто в полигландулярном поражении принимают участие все 4 железы, реже 2 или 3. Некоторые авторы говорят о возможности наличия нескольких первичных аденом, хотя другие утверждают, что множественных аденом не существует, и что на самом деле это ассиметричная гиперплазия всех 4 паращитовидных желез [21].

В целом, заболеваемость спорадическим полигландулярным гиперпаратиреозом в виде множественных аденом и гиперплазий колеблется от 7% до 33% [10-17].

Остается дискуссионным вопрос возможности дооперационной дифференциальной диагностики солитарного или полигландулярного паратиреоидного поражения при гиперпаратиреозе, основанной на таких клинико-биохимических параметрах, как уровни паратгормона, кальция в сыворотке крови, УЗИ шеи, сканирование технецием. В некоторых исследованиях отмечено положительное прогностическое значение этих критериев [22].

Многие хирурги используют величину выявленных паращитовидных желез в качестве индикатора гиперсекреции. Это представление базируется на высокой эффективности и низких показателях рецидивов после удаления всех визуально увеличенных паращитовидных желез.

Достаточно много работ посвящено определению патологических критериев с целью дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии паратиреоидной ткани. Традиционно наличие обода нормальной ткани паратиреоидной ткани, прилегающей по окружности инкапсулированного узла, является «золотым стандартом» для диагностики паратиреоидной аденомы. Тем не менее, обод нормальной паратиреоидной ткани не всегда присутствует, и были предложены другие гистологические характеристики — такие, как фиброзная капсула, клеточный плеоморфизм, наличие узлов и митотических фигур [21, 23]. Кроме того, показано, что окрашивание липидов помогает различать гиперфункционирующую железу от нормальной паратиреоидной ткани [24]. В нормальных или подавленных железах главные клетки обладают избытком внутрицитоплазматических грубых и мелких капелек нейтральных липидов. В гиперфункционирующей ткани капельки интрацитоплазматического нейтрального липида практически отсутствуют [25]. Наконец, одиночные аденомы являются моноклональными поражениями, возникающими из одиночного предшественника [26], а полигландулярное поражение паращитовидных желез, вероятно, поликлонально, следовательно, они представляют собой два различных заболевания.

#### ***Двойные аденомы паращитовидных желез***

Двойные аденомы считаются четкой клинической единицей между унигландулярным заболеванием и полигландулярной гиперплазией. Горячие дебаты идут по поводу того, не представляют ли двойные аденомы форму асинхронной гиперплазии всех 4 паращитовидных желез. Тем не менее, высокая эффективность удаления двух аденоматозных паращитовидных желез является лучшим доказательством двойной аденомы как отдельного заболевания. Биопсия паращитовидных желез оправдана в случаях выявления множественных аденом. Зарегистрированная частота двойных аденом широко ко-

леблется от 2% до 11% [10-17]. Обсуждался вопрос клинической картины, возраста больных, уровня кальция сыворотки, паратгормона при двойных паратиреоидных аденомах по сравнению с одиночной аденомой и гиперплазией, где не найдено достоверных различий [10, 11, 27].

### ***Литий-ассоциированный гиперпаратиреоз***

Соединения лития используются при длительном лечении психиатрических заболеваний, биполярных расстройств. Механизм литий-ассоциированного гиперпаратиреоза не до конца понятен. Существуют много различных вариантов литиевых солей, которые при энтеральном приеме всасываются в ЖКТ и распространяются в организме [28]. Литий может напрямую стимулировать выработку паратгормона. Кроме того, литий предположительно взаимодействует с кальций-опосредованной трансмембранной трансдукцией сигнала через кальций-чувствительный рецептор, вызывая снижение точки запуска секреции паратгормона. Подчеркнуто сходство между литий-индуцированной гиперкальциемией и семейной гипокальциурической гиперкальциемией (ФНН), которая связана с инактивирующими мутациями в гене, кодирующем кальций-чувствительный рецептор [29]. Тем не менее, точное взаимодействие между литием и кальций-чувствительным рецептором неизвестно.

Данные о распространенности литий-ассоциированного гиперпаратиреоза сильно варьируют в литературе — от 2,7% до 23,2% [30-31]. Недавно опубликованное исследование показало распространенность литий-ассоциированного гиперпаратиреоза в 8,6% [33]. Примерно половина этих пациентов имели одиночную аденому паращитовидной железы. Значительно чаще встречались множественные аденомы [33-36]. Было предложено множество гипотез о механизме, лежащем в основе литий-ассоциированного гиперпаратиреоза: увеличенный порог восприимчивости кальций-чувствительного рецептора, увеличение секреции паратгормона, снижение поглощения кальция, подавление действия гликогенсинтетазы 3b и снижение транскрипции гена паратгормона [37].

### ***Спорадический полигландулярный первичный гиперпаратиреоз — синхронное или метахронное заболевание?***

Большинство множественных паратиреоидных аденом, вероятно, являются синхронными.

Это утверждение основывается на факте низкого рецидива заболевания после успешной паратиреоидэктомии. Тем не менее, подробный анализ большой когорты пациентов с первичным гиперпаратиреозом показал, что показатель персистенции заболевания был выше среди пациентов с двойными аденомами [10]. Те же авторы показали, что пациенты с двойными аденомами имеют более высокий показатель рецидивов, чем пациенты с одиночной аденомой и гиперплазией [10], что подтверждает возможность метахронного полигландулярного паратиреоидного поражения.

### ***Факторы риска полигландулярного первичного гиперпаратиреоза***

#### ***Возраст и пол***

Связь возраста и пола пациентов с характером поражения паращитовидных желез (одиночные, двойные аденомы, гиперплазия) исследовалась в небольшом количестве работ. Есть сообщения о том, что пациенты с персистирующим или рецидивирующим гиперпаратиреозом, вызванным двойной аденомой, старше по возрасту и имеют различные клинические проявления [38], в то время как другие исследования не показывают никаких различий [10, 11, 27]. Однако пациенты с гиперплазией 4 желез, как правило, моложе по сравнению с пациентами с аденомой (аденомами) паращитовидных желез, но эти различия не были значимыми. В целом не выявлено достоверных данных, подтверждающих какие-либо различия в отношении пола, возраста, дооперационных уровней кальция и паратгормона при унигландулярном и полигландулярном паратиреоидном поражении.

#### ***Радиация***

В нескольких когортных исследованиях показано, что воздействие радиационного облучения на область шеи повышает риск развития первичного гиперпаратиреоза [39, 40], в то время как другие авторы этого не находят [41]. Недавно было показано, что через 14 лет после ядерной аварии на ЧАЭС среди 61 ликвидатора в 25% случаев выявлены признаки гиперпаратиреоза [42]. Риск первичного гиперпаратиреоза, связанный с облучением в этой когорте ликвидаторов, был значительно выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с общей распространенностью заболевания в необлученной фоновой популяции (как сообщалось в от-

ношении заболеваемости в популяции США в 2001 г.) при соотношении шансов 63,4 (95% ДИ 35,7-112,5) [42]. Тем не менее, в этих исследованиях не сообщается о результатах паратиреоидэктомий и нет информации, имеет ли радиоиндуцированный гиперпаратиреоз тенденцию к полигландулярности. Не отмечено различий при гиперплазии или двойной аденоме между спорадическим и радиоиндуцированным гиперпаратиреозом [43]. В целом справедливо заключить, что ионизирующее излучение способно индуцировать новообразования паращитовидных желез, но расхождения в результатах исследований, скорее всего, отражают разнообразие типов излучения, целевых органов, доз и периода наблюдения.

***Есть ли другие известные факторы риска развития полигландулярного гиперпаратиреоза?***

Существует ряд факторов, влияющих на риск гиперпаратиреоза — такие, как хроническая почечная недостаточность, дефицит витамина D, прием препаратов лития, хронический панкреатит, заболевания тонкого кишечника, связанная с бариатрической хирургией мальабсорбция. Эти заболевания классифицируют как вторичный гиперпаратиреоз.

***Предоперационная диагностика спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза***

***Можно ли полигландулярное поражение паращитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе диагностировать до операции?***

Паращитовидные железы визуализируются различными способами: УЗИ с высоким разрешением, сцинтиграфия технецием [<sup>99m</sup>Tc] сестамиби (метоксиизобутилизонитрилом), тонкослойная компьютерная томография с контрастированием [44]. Сцинтиграфия технецием [<sup>99m</sup>Tc] сестамиби рекомендуется как первый тест, но УЗИ шеи опытным специалистом является альтернативой [45] и используется для подтверждения результатов первого исследования. В сложных случаях, особенно в случаях эктопических медиастинальных аденом, оправдывает себя проведение компьютерной томографии органов шеи и средостения с контрастированием паращитовидных желез [46].

Оценка ситуации с использованием комбинации возможных диагностических методов приобретает все большую клиническую значи-

мость [45]. Комбинированная интерпретация сцинтиграфии и УЗИ или сцинтиграфии и КТ может улучшить диагностическую интерпретацию сцинтиграфии паращитовидных желез и принятие клинического решения [47].

Некоторые исследователи подтвердили, что полигландулярное паратиреоидное поражение не может быть диагностировано до операции из-за низкой точности, чувствительности и специфичности любых тестов предоперационной локализации [48-62]. В частности, рутинная Sestamibi сцинтиграфия и само по себе УЗИ или в сочетании не могут надежно прогнозировать полигландулярность гиперпаратиреоза [44, 46-49, 52, 63].

Отрицательные предоперационные локализационные исследования надежно прогнозируют возможность полигландулярного поражения. Исследовалась группа пациентов с отрицательными локализационными результатами при первичном гиперпаратиреозе. Пациенты с отрицательными результатами предоперационного исследования имели высокий риск полигландулярного поражения (31,6%) по сравнению с пациентами с одним положительным результатом исследования (3,6%) и лицами с двумя согласующимися положительными результатами исследования (0,0%),  $p < 0,001$  [63, 64]. Кроме того, если диагноз первичного гиперпаратиреоза остается однозначным, персистентное или рекуррентное заболевание скорее вызвано гиперплазией паращитовидных желез, чем одиночной аденомой [45].

Некоторые авторы исследовали возможность прогнозирования до или во время операции наличие полигландулярного поражения на основе оценочных моделей. Kebebew E. et al. описали дихотомическую модель оценки на основе предоперационного общего уровня кальция ( $\geq 3$  ммоль/л [ $\geq 12$  мг/дл]), уровня паратгормона, положительного результата УЗИ и сканирования. Модель была получена из данных, собранных на 238 пациентах, из которых 75,2% имели одиночную аденому, 21,4% — асимметричную гиперплазию 4 желез, 3,4% — двойные аденомы [64]. Положительная прогностическая ценность этой оценочной модели для правильного прогноза заболевания с одиночной железой составляла 100% для суммарной оценки три или выше. Авторы предполагают, что пациенты с оценкой три

или выше могут пройти минимально инвазивную паратиреоидэктомию без рутинного использования интраоперационного определения паратгормона или дополнительных визуализационных исследований, а лица со счетом менее трех должны пройти дополнительное тестирование, дабы убедиться, что полигландулярное поражение не пропущено [64]. Полезность оценочной модели Kebebew E. подтверждена исследованиями Elaraj D.M. et al. в большой когорте пациентов (n=487) [65] и независимо Kavanagh D.O. et al. в когорте из 180 пациентов [66].

С целью дифференциальной диагностики паратиреоидной аденомы и гиперплазии был предложен тест предоперационной пероральной нагрузки кальцием. После перорального приема 1 г глюконолактата кальция у 32 пациентов и 32 лиц контрольной группы были измерены уровень кальция и паратгормона до приема и на 60-й, 120-й и 180-й минутах после этого. Общая точность теста составляла 65% [67]. Эта модель не была подтверждена другими группами.

Chen K.T. et al. предложили индекс «Wisconsin» (WIN), который определяется умножением предоперационного показателя кальция в сыворотке на предоперационный показатель паратгормона [24]. Пациенты разделены на 3 категории: с низким WIN индексом (<800), средним (801-1600) и высоким (>1600). Данные 1235 пациентов были использованы для получения WIN-номограммы, состоящей из комбинации WIN и веса паращитовидной железы. Эта номограмма точно прогнозировала вероятность присутствия дополнительных гиперфункционирующих паращитовидных желез. К примеру, для WIN менее 800 и веса железы 500 мг имеется 9%-ная вероятность дополнительных гиперфункционирующих паращитовидных желез на основе WIN-номограммы. Если WIN для такого же веса железы составляет 801-1600, эти шансы возрастут до 28%, а если WIN выше 1600, шанс полигландулярного поражения составляет 61%. Этот простой интраоперационный инструмент может быть использован для принятия правильного решения о том, ждать ли результатов интраоперационной оценки паратгормона или приступать к дальнейшей ревизии шеи [12].

Самые последние разработки были сделаны Udelsman R. et al. [68] — предложена математическая модель первичного гиперпаратиреоза, основанная на целом ряде мультивариантных регрессионных кривых, позволяющая получить интраоперационный прогноз предсказуемости мультигландулярного поражения и принять решение [68]. Применение этого программного обеспечения позволяет достичь среднего прогнозируемого показателя излечения в 97,9% случаев и ускорить завершение операции с высоким уровнем лечебной достоверности.

***Может ли Sestamibi скintiграфия отличить солитарную паратиреоидную аденому от спорадического полигландулярного гиперпаратиреоза?***

Сцинтиграфия Sestamibi обладает высокой чувствительностью для выявления солитарной паратиреоаденомы даже при незначительном повышении сывороточного уровня кальция [69]. Чувствительность сцинтиграфии значительно снижается у пациентов с полигландулярным паратиреоидным поражением и сопутствующими узловыми формами зоба [70]. В одном исследовании сцинтиграфия Sestamibi правильно локализовала 31 из 36 (86,1%) паратиреоаденом по сравнению со всего лишь 17 из 36 (47%) с помощью сцинтиграфии с таллием ( $p < 0,001$ ) [69].

В исследовании Bergenfels A. et al. [72] проведен анализ ошибочных сканограмм среди 6 пациентов. У 2 пациентов с солитарным поражением паратиреоаденомы были неправильно латерализованы, и у 4 пациентов была отмечена асимметричная гиперплазия двух увеличенных желез [72]. Таким образом, ни у одного пациента полигландулярное поражение не было прогнозировано сканированием.

Причина такой низкой чувствительности неясна, и о широком спектре точности для сцинтиграфии Sestamibi сообщалось в метаанализе [71]. Чувствительность Sestamibi сцинтиграфии была связана с размерами аденомы паращитовидной железы, уровнями кальция и паратгормона в сыворотке, оксифильным содержанием опухоли и сопутствующими тиреоидными заболеваниями [73]. Показано, что MIBI-сцинтиграфия значительно менее чувствительна (61% против 97%) и менее специфична (84% против 93%) для обнаружения полигландулярного поражения, чем солитар-

ного, и что чувствительность теста постепенно уменьшается по мере повышения количества поражений [74, 75]. Возможными факторами, объясняющими пониженную чувствительность и специфичность МІВІ при полигландулярном поражении, могут быть: небольшая масса нескольких пораженных паращитовидных желез по сравнению с большим весом солитарной аденомы, полигландулярное поражение чаще определяется гиперплазией, а солитарное — аденомой, а МІВІ-визуализация менее чувствительна для обнаружения гиперпластических, чем аденоматозных желез [75-78].

***Каков риск спорадического полигландулярного гиперпаратиреоза при отрицательном результате Sestamibi сканирования?***

Результаты предоперационных исследований со скинтиграфией Sestamibi показали: полигландулярное паратиреоидное поражение не было предсказано у 55 из 1474 больных (3,7%), было ложным предсказание полигландулярного гиперпаратиреоза при солитарной аденоме у 6 из 1473 пациентов (0,4%) и правильный прогноз у 10 из 1473 больных (0,7%). Отрицательные результаты были у 351 из 1473 (23,0%) пациентов [73]. Для сравнения — результаты предоперационных исследований с УЗИ показали: правильное положение одной патологической железы, но полигландулярность не прогнозировалась у 27 из 1120 больных (2,4%); ложное предсказание полигландулярного поражения при одиночной аденоме у 7 из 1120 пациентов (0,6%), правильное предсказание полигландулярности у 10 из 1120 больных (0,9%). Отрицательные результаты были у 348 из 1120 (31,0%) пациентов [73]. Таким образом, если результаты обследований со скинтиграфией Sestamibi и УЗИ отрицательны, можно предполагать более сложный поиск паращитовидных желез во время операции, чем у пациентов с положительным локализационным тестом.

Отрицательная локализация с Sestamibi скинтиграфией и УЗИ при первичном гиперпаратиреозе позволяет выделить группу пациентов с возможными небольшими паратиреоидными аденомами, с высоким уровнем неэффективной ревизии и повышенным риском персистенции болезни. Это было подтверждено в исследовании с 213 пациентами, оперированными по поводу первичного ги-

перпаратиреоза после двойного сканирования с Sestamibi скинтиграфией и УЗИ [63]. Пациенты с отрицательными результатами предоперационного обследования имели высокий риск полигландулярного поражения (12 из 38, 31,6%) по сравнению с пациентами с одним положительным результатом исследования (3 из 83, 3,6%,  $p < 0,001$ ) и пациентами с 2 согласующимися положительными результатами исследования (0 из 92,  $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что когда предоперационные результаты локализационного исследования отрицательны, пациент имеет высокий риск полигландулярного гиперпаратиреоза, и настоятельно рекомендуется рутинная цервикотомия с поиском 4 паращитовидных желез.

***Насколько точным является использование согласующегося сканирования Sestamibi и УЗИ в дифференциальной диагностике одиночной паратиреоидной аденомы и спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза?***

Сочетание скинтиграфии Sestamibi и УЗИ может повысить точность локализации одиночной аденомы с 94% до 99%. Согласованность результатов локализации по скинтиграфии Sestamibi и УЗИ обеспечивает успех операции, близкий к 99% [79-82]. Разногласия между результатами скинтиграфии Sestamibi и УЗИ может достигать 38% у пациентов, перенесших паратиреоидэктомию при 11%-ном показателе полигландулярного поражения [83]. Хотя чувствительность в обоих локализационных исследованиях для полигландулярного первичного гиперпаратиреоза ниже, риск пропустить патологические железы может быть сведен к минимуму за счет использования интраоперационного мониторинга паратгормона [83].

***Какова точность компьютерной томографии в дифференциальной диагностике солитарных аденом и спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза?***

Проведение компьютерной томографии оправдано в случаях эктопического медиастинального поражения паращитовидных желез, при ранее выполненных операциях в области шеи, при сочетанной тиреоидной патологии [78, 84-86]. В большинстве случаев компьютерная томография проводится с целью анатомической локализации процесса, а не с целью выявления полигландулярного поражения.

Наиболее новым высокочувствительным методом рентгенологической диагностики является 4D-СТ сканирование [87]. Название происходит от 3D-СТ с дополнительным измерением изменений временной перфузии контраста. 4D-СТ использует многоплановые изображения и характеристики перфузии для идентификации патологических парацистовидных желез [87]. По оценке раннего усиления и раннего вымывания контраста из парацистовидных желез индивидуальные характеристики усиления могут быть соотнесены с метаболической активностью, что позволяет использовать 4D-СТ для оценки функциональной активности желез в дополнение к топографо-анатомическим характеристикам.

Исследование, проведенное Philip M. et al., показало, что 4D-СТ сканирование улучшило чувствительность (88%) по сравнению с Sestamibi-томографией (65%) и ультра-сонографией (57%) при локализации гиперфункционирующих парацистовидных желез [84].

В исследовании Lubitz C.C. et al., включающем 60 больных, с помощью 4D-СТ латерализованы 73% и локализованы 60% патологических желез, обнаруженных при операции. Поражения — кандидаты в одиночные (46 из 60) были подтверждены при операции в 70%. Авторы пришли к выводу, что метод 4D-СТ позволяет выявить более половины патологических парацистовидных желез, пропущенных традиционной визуализацией, и должен проводиться в случаях с отрицательными или несогласующимися результатами Sestamibi скинтиграфии и УЗИ [87].

***Насколько точно SPECT-визуализация в дифференциальной диагностике солитарной паратиреоидной аденомы и спорадического полигландулярного гиперпаратиреоза?***

Исследование SPECT/СТ обеспечивает конденсированные изображения функциональных и анатомических объектов, которые значительно улучшают интерпретацию результатов клинического обследования [88-90]. Этот новый метод диагностики может улучшить результаты выявления полигландулярного первичного гиперпаратиреоза. В 2009 г. Wimmer G. et al. проанализировали чувствительность и специфичность СТ-MIBI-SPECT у 30 больных [76]. В целом слияние СТ-MIBI-SPECT изображений могло прогнозировать

точное положение всех патологических желез у пациента в 14 из 30 (46,7%) случаев, в то время как одна лишь СТ была успешной у 11 (36,7%), а одно лишь MIBI-SPECT — только у 4 (13,3%) из 30 пациентов. Это исследование продемонстрировало, что слияние изображений СТ-MIBI-SPECT превосходит одну лишь СТ или MIBI-SPECT в предоперационной локализации всех патологических желез при полигландулярном гиперпаратиреозе [76].

***Оправдано ли генетическое тестирование пациентов с подозрением на спорадический первичный полигландулярный гиперпаратиреоз в возрасте до 30 лет для исключения наследственного заболевания парацистовидных желез?***

Множественный тип эндокринной неоплазии МЭН-1 является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся возникновением опухолей парацистовидных желез, энтеропанкреатических нейроэндокринных тканей и передней доли гипофиза.

Это редкое заболевание с предполагаемым распространением 0,01-2,5 случаев на 1000 человек [91, 92].

Ген МЭН-1 был идентифицирован в 1997 году и состоит из 10 экзонов на хромосоме 11q13, кодирующей протеин 610-аминокислоты, известной как Менин. На сегодняшний день идентифицировано более 1300 мутаций в гене МЭН-1, и нет никаких доказательств их генотипических-фенотипических корреляций (как в МЭН-2) [93, 95].

Распространенность МЭН-1 широко варьирует в зависимости от типа опухоли. Примерно 1/3 больных с синдромом Золлингера-Эллисона являются носителями МЭН-1 мутации [93]. У лиц с изолированными формами гиперпаратиреоза или аденомами гипофиза распространенность мутации ниже (от 2% до 5%), но выше у лиц более молодого возраста (<30 лет) [96-98]. Некоторые авторы предлагают тестирование МЭН-1 у лиц, не отвечающих диагностическим критериям, если присутствует один из следующих компонентов: гастринома в любом возрасте, мультифокальные опухоли панкреатических островковых клеток в любом возрасте, аденомы парацистовидных желез в возрасте до 30 лет, полигландулярные аденомы парацистовидных желез или рецидивирующий гиперпаратиреоз, или один из трех

основных критериев МЭН-1 плюс один из менее распространенных критериев [94, 99].

### **Хирургическое лечение спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза**

#### ***Двухсторонняя ревизия шеи на предмет диагностики спорадического полигландулярного гиперпаратиреоза***

В большинстве случаев при солитарных паратиреоидных аденомах возможно проведение минимально инвазивной паратиреоидэктомии, но иногда гиперпаратиреоз может проявляться полигландулярным поражением, что требует проведения двухсторонней ревизии шеи. Не всегда подтверждается, что увеличенные паращитовидные железы могут гиперфункционировать и в клинической картине приводить к персистенции болезни [3].

В систематическом обзоре 14 исследований, включающем 2166 пациентов, подвергшихся двухсторонней ревизии шеи, 79,7% имели одиночную аденому и 19,3% — полигландулярное поражение. В 31 исследовании 2095 пациентов с минимальным односторонним хирургическим доступом 92,5% имели одиночную аденому, в то время как лишь 5,3% — полигландулярное поражение. Таким образом, заболеваемость полигландулярным гиперпаратиреозом была значительно ниже среди пациентов, у которых был применен минимальный односторонний хирургический подход, по сравнению с двухсторонней ревизией ( $p < 0,001$ ). Было высказано предположение, что используя минимально инвазивный односторонний хирургический подход при первичном гиперпаратиреозе, можно недооценить возможность полигландулярного паратиреоидного поражения [101].

Более поздние данные не подтвердили увеличения частоты рецидивирующего гиперпаратиреоза среди пациентов, которым выполнялась операция из минимального доступа над аденомой. Schneider D.F. et al. провели ретроспективный анализ 1368 операций на паращитовидных железах по поводу первичного гиперпаратиреоза. Из них в 1006 наблюдениях был применен минимально инвазивный доступ над аденомой и в 380 наблюдениях произведена 2-сторонняя ревизия шеи. Не выявлено никаких различий в рецидивах между группами с минимально инвазивным

доступом и 2-сторонней ревизией шеи (2,5% против 2,1%;  $p = 0,68$ ), а оперативный подход самостоятельно не прогнозировал рецидив заболевания в мультивариантном анализе [102]. Следовательно, нужно принимать во внимание, что некоторые гиперплазированные и гистологически аномальные паращитовидные железы могут быть нефункционирующими, и выполнение 2-сторонней ревизии не будет иметь смысла у части пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Нет четких данных, определяющих показания к проведению 2-сторонней ревизии шеи при первичном гиперпаратиреозе. Абсолютные показания к 2-сторонней ревизии шеи ограничены и включают МЭН-1 синдром, отрицательный результат предоперационного локализационного исследования и неадекватное снижение интраоперационного уровня паратгормона после удаления визуализированных пораженных паращитовидных желез. Все другие клинические сценарии можно рассматривать как относительные показания к 2-сторонней ревизии шеи, включающие отдельные семейные формы гиперпаратиреоза, МЭН-2 синдром, терапию литием в анамнезе, факт радиационного воздействия, противоречивые результаты исследования предоперационной локализации.

#### ***Возможно ли применение минимально инвазивной хирургии при литий-ассоциированном гиперпаратиреозе?***

Общая заболеваемость первичным полигландулярным гиперпаратиреозом при его литий-ассоциированном происхождении составляла 51% в такой последовательности: 4/16 (25%) [106], 6/19 (32%) [103], 36/71 (52%) [34], 27/48 (56%) [107] и 16/27 (62%) [105]. По этой причине многие авторы выступают за проведение 2-сторонней ревизии шеи у всех таких больных.

В большой когорте из 1207 пациентов показатель полигландулярного поражения был не выше при литий-ассоциированном гиперпаратиреозе: у 25% (4 из 16) пациентов с литий-ассоциированным заболеванием и у 12,3% (146 из 1191) пациентов без него ( $p = 0,13$ ). Среди 16 пациентов с литий-ассоциированным гиперпаратиреозом 12 (75%) имели одиночную аденому. Использование интраоперационного мониторинга паратгормона позволило выпол-

нить одностороннюю ревизию у 8 из 12 пациентов с одиночной аденомой. Ревизия паращитовидных желез привела к устойчивому биохимическому излечению у всех 16 пациентов с литий-ассоциированным гиперпаратиреозом. Авторы пришли к выводу, что полигландулярное поражение, по-видимому, будет не чаще у пациентов с литий-ассоциированным гиперпаратиреозом, чем у пациентов с первичным гиперпаратиреозом другого характера, и пациенты с литий-ассоциированным гиперпаратиреозом могут быть безопасно оперированы из минимально инвазивного доступа под контролем интраоперационного мониторинга паратгормона [106].

Тем не менее, вопрос о возможности выполнения паратиреоидэктомии из минимального доступа при литий-ассоциированном гиперпаратиреозе является спорным. Marti J.L. et al. представили ретроспективный анализ данных 27 пациентов с литий-ассоциированным гиперпаратиреозом. Ревизия шеи была односторонней у 9, двухсторонней — у 18 пациентов. У 25 (92,6%) из 27 пациентов результаты операции были успешными. Из 17 пациентов у 2 была персистентная болезнь (11,8%), у 2 (11,8%) — рецидивирующее заболевание. У всех пациентов с одиночной аденомой заболевания не было. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с литий-ассоциированным гиперпаратиреозом чаще встречается полигландулярное паратиреоидное поражение и высокая возможность персистенции болезни, что требует выполнения 2-сторонней ревизии шеи [105].

Таким образом, вопрос об объеме операции (минимально инвазивная паратиреоидэктомия либо 2-сторонняя ревизия шеи) при литий-ассоциированном гиперпаратиреозе остается дискуссионным и требует дальнейших исследований [3].

***Является ли интраоперационный мониторинг паратгормона полезным для обнаружения и послеоперационного прогнозирования исхода при спорадическом полигландулярном гиперпаратиреозе?***

Интраоперационное исследование паратгормона широко используется для подтверждения полного удаления ткани всех гиперфункционирующих паращитовидных желез. Понимание нюансов мониторинга паратгормона позволяет хирургам достичь интраопера-

ционной уверенности и безопасно ограничить ревизию шеи в случаях неподозреваемого полигландулярного гиперпаратиреоза [109-115].

В случаях согласующихся результатов функциональной визуализации, Sestamibi-сканирования и УЗИ в исполнении опытного исследователя можно смело рекомендовать минимально инвазивную паратиреоидэктомию. Распространенность полигландулярного паратиреоидного поражения среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом и согласующимися результатами визуализационных тестов колеблется от 1% до 3,5% [109, 110]. Таким образом, если результаты предоперационной локализации с Sestamibi-сканированием и УЗИ согласуются, выявляя солитарную паратиреоидную аденому, то использование интраоперационного мониторинга паратгормона не имеет большой ценности. Однако если они не согласуются, а хирург желает выполнить минимально инвазивную «избирательную» операцию, то оправдано использование интраоперационного мониторинга паратгормона, так как распространенность полигландулярного поражения в этой подгруппе пациентов с первичным гиперпаратиреозом близка к 17% [108-111]. Аналогично, использование мониторинга паратгормона рекомендуется у пациентов, перенесших избирательную паратиреоидэктомию на основе одного предоперационного локализационного исследования [111].

Европейское общество эндокринных хирургов (ESES) рекомендует использование интраоперационного мониторинга паратгормона для пациентов, у которых планируется проведение минимально инвазивной паратиреоидэктомии на основании результатов одиночного предоперационного локализационного исследования. Если результаты предоперационной локализации Sestamibi-сканирования и УЗИ не согласуются и хирург хочет выполнить минимально инвазивную операцию, рекомендуется использование интраоперационного мониторинга паратгормона. Если результаты предоперационной локализации с Sestamibi-сканированием и УЗИ согласуются, подтверждая наличие солитарной аденомы, использование интраоперационного мониторинга паратгормона неоправдано. Кроме того, использование интраоперационного мониторинга паратгормона может рекомендоваться

при повторных операциях для латерализации гиперфункционирующей ткани паращитовидных желез при неопределенной предоперационной локализации с целью прогнозирования излечения и минимизации необходимости дальнейшей ревизии шеи [111].

### **Отдаленные результаты хирургического лечения спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза**

***Отличается ли эффективность операций, выполненных по поводу спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза от результатов операций при солитарной аденоме паращитовидной железы? Распространенность персистентного спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза***

Точный показатель излечения рассчитать невозможно, так как никто не знает точного значения знаменателя (то есть точного числа пациентов с полигландулярным поражением паращитовидных желез в популяции), и большинство оценок основаны на том, как часто встречается полигландулярное поражение паращитовидных желез у больных с персистирующим первичным гиперпаратиреозом после удаления солитарной аденомы.

Большинство пациентов с полигландулярным гиперпаратиреозом имеют отрицательные или несогласующиеся результаты локализационных исследований. Например, в группе из 492 пациентов лица с положительными результатами Sestamibi-сканирования по сравнению с лицами с отрицательными результатами имели более высокий показатель солитарного паратиреоидного поражения (87% против 63%), более низкие показатели двойной аденомы (6% против 22%) и асимметричной гиперплазии (7% против 15%) ( $p < 0,001$ ) [116]. Аналогично, частота полигландулярного поражения в группе из 2185 пациентов была в 2 раза выше (12,8% против 5,4%) в подгруппе из 836 (38%) пациентов с нелокализуемыми сканограммами по сравнению с лицами с положительными сканограммами. Авторы не отмечали разницы в интраоперационном успехе (93,9% против 95,6%) или показателях излечения (96,2% против 97,7%) в этих подгруппах [117].

Отличные показатели излечения зарегистрированы в Висконсинском университете в группе из 161 пациента с полигландуляр-

ным паратиреоидным поражением в когорте из 755 пациентов. В 146 из 161 случая (90,7%) интраоперационный уровень паратгормона снизился на 50% после удаления всех подозрительных патологических желез, и все эти пациенты (100%) оставались нормокальциемическими в послеоперационный период. В 15 из 161 случая (9,3%), уровень паратгормона не падал более чем на 50%, и 11 из этих 15 пациентов в послеоперационный период оставались гиперкальциемическими или имели рецидив. Тем не менее, в остальных 4 случаях пациенты стали нормокальциемическими в послеоперационный период, несмотря на то, что паратгормон не падал более чем на 50% [15].

Общая тенденция такова, что в больших группах отмечаются одинаковые результаты излечения — как при полигландулярном поражении, так и при одиночных аденомах. В ретроспективном анализе 1402 пациентов показатель персистенции первичного гиперпаратиреоза был выше среди пациентов с двойной аденомой (4%) по сравнению с одиночной аденомой (1,3%) и гиперплазией (2,2%) ( $p = 0,0049$ ) [10]. Wharry L.I. et al. проанализировали 1108 первичных операций на паращитовидных железах по поводу спорадического первичного гиперпаратиреоза с использованием интраоперационного мониторинга паратгормона и отметили, что долгосрочный рецидив более вероятен у пациентов с конечным интраоперационным уровнем паратгормона 41-65 пг/мл, чем с уровнем  $\leq 40$  пг/мл (1,2% против 0%;  $p = 0,016$ ). Следовательно, пациенты с конечным интраоперационным уровнем паратгормона между 41 пг/мл и 65 пг/мл должны наблюдаться более 6 месяцев на предмет отдаленного рецидива [119].

### ***Распространенность рецидивирующего спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза***

В ретроспективном анализе 1402 пациентов показатель рецидивов после медианы наблюдения в 12 месяцев был выше среди пациентов с двойными аденомами (7,3%) и полигландулярным паратиреоидным поражением (4,4%) по сравнению с лицами с одиночными аденомами (1,7%) ( $p = 0,0005$ ). Эти данные заставляют думать, что двойная аденома в некоторых случаях может представлять асимметричную

или асинхронную гиперплазию. Таким образом, пациенты с двойной аденомой могут требовать более строгого интраоперационного контроля и более бдительного наблюдения после паратиреоидэктомии [10].

**Опыт отдела хирургии желез внутренней секреции ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» в лечении пациентов с полигландулярным первичным гиперпаратиреозом**

Проведен анализ результатов хирургического лечения 374 пациентов с первичным гиперпаратиреозом за период с 1996 по 2016 годы. В исследовании преобладали пациенты женского пола — 325 (86,9%) наблюдений. Более всего оперировано женщин в возрастной группе от 41 до 60 лет — 205 наблюдений (63,1%), в возрасте до 20 лет — 3 (0,9%), от 21 до 40 лет — 59 (18,1%), старше 60 лет — 58 (17,9%). Мужчин, страдающих первичным гиперпаратиреозом, было значительно меньше — 49 (13,1%): 2 пациента в возрасте до 20 лет (4,1%), 18 — в возрастной группе 21-40 лет (36,7%), 19 — в возрасте 41-60 лет (38,8%) и 10 — старше 60 лет (20,4%). Подобный возрастной и половой профиль типичен для пациентов с первичным гиперпаратиреозом и соответствует данным литературы.

После стандартного обследования, включавшего определение уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, паратгормона в сыворотке крови, пациентам устанавливали диагноз первичного гиперпаратиреоза. Всем пациентам проводили топическую диагностику: УЗИ шеи и субтракционную сцинтиграфию паращитовидных желез с технецием [ $^{99m}\text{Tc}$ ] сестамиби с целью установления локализации паратиреоидной аденомы. В некоторых случаях, при неоднозначных результатах УЗИ и сцинтиграфии, проводили мультиспиральную КТ шеи и средостения с контрастированием паращитовидных желез в артериальную и венозную фазы.

Распределение пациентов по тяжести гиперкальциемии показало преобладание наблюдений легкой степени тяжести — 265 (70,9%), средней степени — 97 наблюдений (25,9%) и тяжелой степени — 12 наблюдений (3,2%). Современные методы диагностики нарушений минерального обмена и осторожность врачей всех специальностей позволили

в последние годы значительно увеличить частоту раннего выявления асимптомных случаев «мягкого» гиперпаратиреоза, что, несомненно, позволило уменьшить количество тяжелых, осложненных наблюдений первичного гиперпаратиреоза, что соответствует мировым тенденциям эндокринной хирургии.

Распределение пациентов по локализации паратиреоидных аденом показало преобладание случаев с поражением нижних паращитовидных желез. Солитарные паратиреоидные аденомы отмечены у 347 пациентов (92,8%), из них в 224 наблюдениях были поражены нижние паращитовидные железы (64,6%) и в 123 наблюдениях (35,4%) — верхние. В 27 наблюдениях (7,2%) отмечено полигландулярное поражение паращитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

Всем пациентам проведено хирургическое лечение. Селективная паратиреоидэктомия выполнялась у пациентов с явной лабораторной картиной первичного гиперпаратиреоза при конкордантных результатах УЗИ и сцинтиграфии паращитовидных желез, подтверждающих четкую локализацию аденомы — 268 (71,7%) операций. Мы согласны с мнением, что использование малоинвазивных хирургических методов не увеличивает частоты персистенции первичного гиперпаратиреоза и при этом позволяет снизить травматичность вмешательства, длительность госпитализации и улучшить косметический результат операции.

Одно- или двухстороннюю ревизию шеи проводили при наличии клинико-лабораторной картины первичного гиперпаратиреоза и получении дискордантных либо негативных результатов предоперационных визуализирующих исследований (УЗИ, сцинтиграфия, КТ), а также при наличии в анамнезе операций на щитовидной или паращитовидных железах, при персистирующем или рецидивном первичном гиперпаратиреозе — 106 (28,3%) операций.

**Резюме**

В подавляющем большинстве наблюдений у больных с первичным гиперпаратиреозом причиной заболевания является одиночная аденома. В литературе процент спорадического полигландулярного первичного гипер-

## Лекції

паратиреоза колеблется от 7% до 33%. Из них большинство представляют гиперплазию с вовлечением всех паращитовидных желез, в то время как остальные являются двойными или, в очень редких случаях, тройными аденомами.

Гистопатологическое исследование с достаточной степенью точности может отличить нормальную и патологическую паращитовидные железы, но его возможности ограничены в определении различий паратиреоидной гиперплазии и аденомы. Гистопатологически паратиреоидные аденомы характеризуются фиброзной капсулой, солитарным узлом, ядерным плеоморфизмом, четким ободком, небольшим количеством жировых клеток и внутриклеточного жира. Гиперплазия чаще характеризуется поражением нескольких, чаще всех паращитовидных желез, увеличением главных и оксифильных клеток, отсутствием четкой капсулы, малым количеством жировых клеток и отсутствием нормального ободка. Тем не менее, не всегда морфологические признаки бывают убедительны, затрудняя дифференциальную диагностику между аденомой и гиперплазией. Несомненно, что для принятия клинического решения необходимо тесное сотрудничество патологоанатома и хирурга. Необходимо отметить возможность перспективного внедрения молекулярно-биологических методов в дифференциальной диагностике паратиреоидной аденомы от гиперплазии.

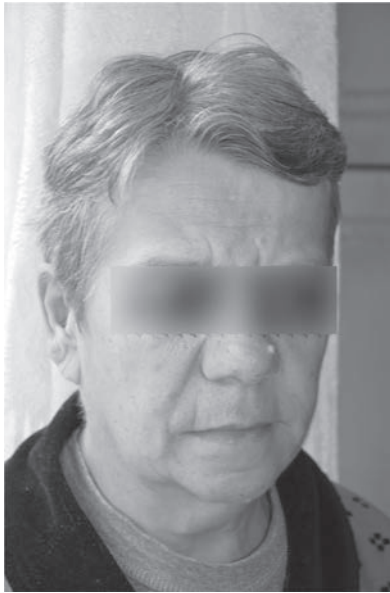
Вопросы предоперационной диагностики спорадического полигландулярного первичного гиперпаратиреоза сложны. По вопросам дооперационной локализации опубликовано небольшое количество результатов рандомизированных исследований, включающих сравнительно скромное число пациентов. Результаты диагностических процедур дооперационной локализации паращитовидных желез рекомендовано классифицировать следующим образом: истинная предоперационная локализация солитарной аденомы; ложная предоперационная локализация солитарной аденомы; правильное положение одной патологической железы, но полигландулярное поражение не прогнозируется; ложное прогнозирование полигландулярного поражения при солитарной аденоме; правильное прогнозирование полигландулярного гиперпаратиреоза; отрицательные/неубедительные результаты предоперационного обследования [108].

Остается дискуссионным вопрос о показаниях к проведению 2-сторонней ревизии шеи в операциях по поводу первичного гиперпаратиреоза. Процесс принятия решения об оперативном подходе должен быть индивидуален и основан на наличии определенных клинических факторов риска полигландулярности поражения. Абсолютные показания к 2-сторонней ревизии шеи ограничены и включают МЭН-1 синдром, отрицательные результаты дооперационных исследований локализации и неадекватное снижение интраоперационного уровня паратгормона после удаления визуализированного паратиреоидного поражения. Все другие клинические сценарии можно рассматривать как относительные показания к 2-сторонней ревизии шеи, включающие отдельные семейные истории первичного гиперпаратиреоза, МЭН-2 синдром, анамнез терапии литием, радиационного воздействия или спорные результаты дооперационных локализационных исследований.

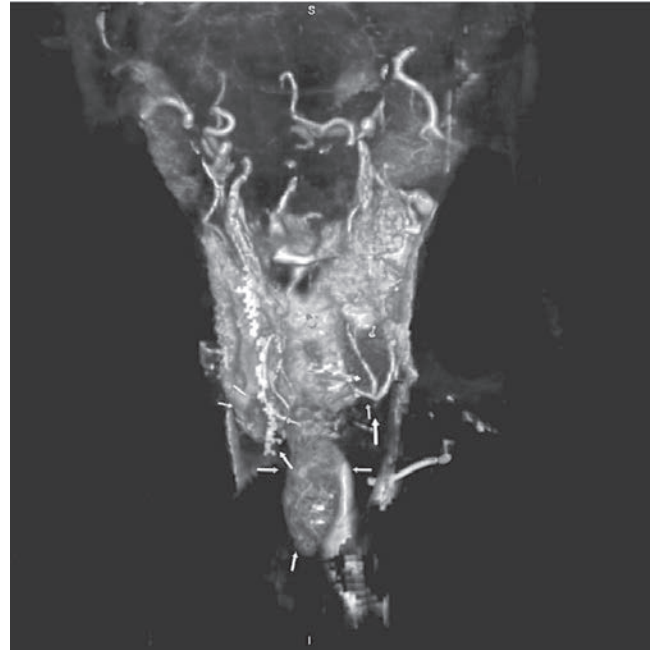
Остается дискуссионным вопрос преимущества выполнения 2-сторонней ревизии шеи перед избирательной односторонней ревизией. Рекомендовано проведение интраоперационного мониторинга паратгормона для подтверждения полного удаления всей гиперфункционирующей ткани паращитовидных желез при полигландулярном поражении. Для достижения высокого показателя успешности паратиреоидэктомии хирург должен быть в курсе интраоперационной динамики гормонов и индивидуальной оценки критериев их интерпретации.

Понимание нюансов интраоперационного мониторинга паратгормона позволяет хирургу быть уверенным в эффективности паратиреоидэктомии при неподозреваемом полигландулярном гиперпаратиреозе и безопасно ограничить ревизию шеи у большинства пациентов.

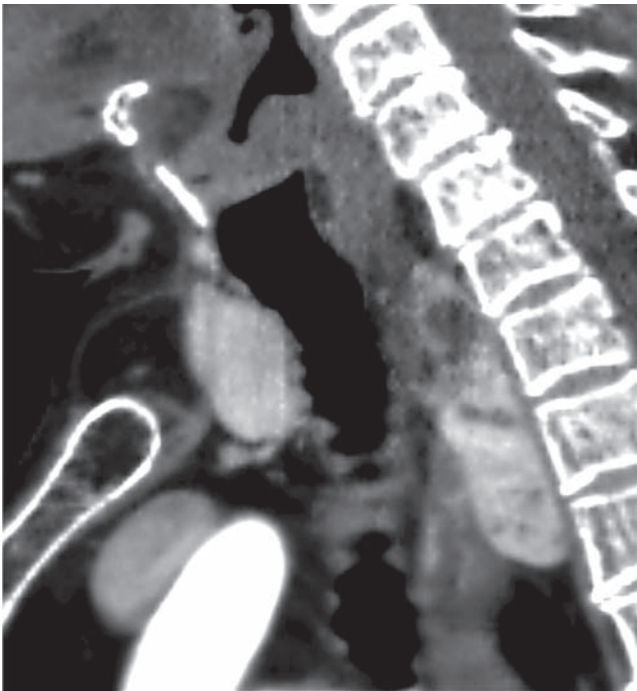
Существуют противоречивые литературные данные о частоте персистентного и рецидивирующего гиперпаратиреоза после паратиреоидэктомии, выполненной при полигландулярном поражении и при солитарной аденоме. В больших группах пациентов результаты лечения сходны, тем не менее, некоторые данные позволяют предположить, что двойная аденома в некоторых случаях может представлять асимметричную или асинхронную гиперпла-



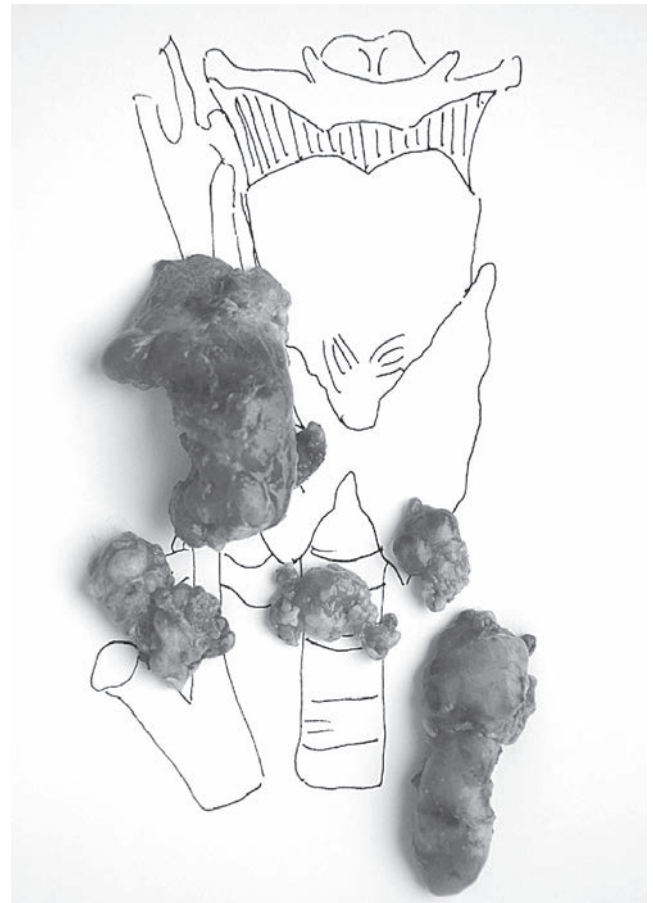
**Рис. 1.** Больная Ш., 65 лет. Диагноз: Синдром МЭН-1 (Вермера). Одним из компонентов синдрома является полигланулярный первичный гиперпаратиреоз.



**Рис. 2.** Больная Ш., 65 лет. КТ шеи и средостения с контрастированием паращитовидных желез. Полигланулярное поражение паращитовидных желез неопластическим процессом.



**Рис. 3.** Больная Ш., 65 лет. Первичный полигланулярный гиперпаратиреоз в составе синдрома МЭН-1. КТ шеи и средостения. Обращает на себя внимание аденома левой нижней паращитовидной железы, расположенная в заднем средостении вдоль позвоночника.



**Рис. 4.** Больная Ш. 65 лет. Полигланулярный первичный гиперпаратиреоз. Операционные препараты.

## Лекції

зию. Следовательно, пациенты с полигландулярным первичным гиперпаратиреозом нуждаются в более строгом и бдительном наблюдении после паратиреоидэктомии.

**Рекомендации**

- Большинство солитарных паратиреоидных аденом представляют собой моноклональные поражения, возникающие от одного предшественника, в то время как спорадический полигландулярный первичный гиперпаратиреоз является поликлональным. Следовательно, одиночная аденома паращитовидной железы и полигландулярный гиперпаратиреоз представляют собой два различных заболевания.
- Большинство случаев с двойными аденомами паращитовидных желез являются синхронными. Это представление основано на том наблюдении, что некоторые пациенты имеют рецидив заболевания после успешной паратиреоидэктомии.
- Существует этиологическая связь между длительной терапией литием, гиперкальциемией и повышенным уровнем паратгормона в сыворотке.
- Отмечено отсутствие различий в отношении пола, возраста, предоперационного уровня кальция в сыворотке и уровней паратгормона между солитарной паратиреоидной аденомой и спорадическим полигландулярным гиперпаратиреозом.
- В группах пациентов с радиоиндуцированным и нерадиоиндуцированным первичным гиперпаратиреозом отсутствуют различия в распространенности солитарной паратиреоидной аденомы и спорадического полигландулярного гиперпаратиреоза.
- Отрицательные предоперационные исследования локализации при первичном гиперпаратиреозе являются высоко прогностическими для небольшой солитарной аденомы или полигландулярного паратиреоидного поражения.
- Локализационные исследования Sestamibi-сканирование и УЗИ имеют неудовлетворительную точность прогнозирования спорадического полигландулярного гиперпаратиреоза, в отличие от диагностики солитарной паратиреоидной аденомы.
- Рентгенологическое исследование 4D-СТ позволяет выявить более половины патологических паращитовидных желез при полигландулярном характере заболевания, которые были пропущены традиционными методами визуализации. Исследование должно применяться в случаях с отрицательным или несогласующимся результатом Sestamibi-сканирования и УЗИ паращитовидных желез.
- Слияние изображений СТ-MIBI-SPECT превосходит КТ или сам по себе MIBI-SPECT в предоперационной локализации всех патологических желез у пациентов, страдающих полигландулярным гиперпаратиреозом.
- Оправдано проведение генетического тестирования у пациентов в возрасте до 30 лет со спорадическим полигландулярным первичным гиперпаратиреозом для исключения наследственного генеза заболевания.
- Принятие решения об оперативном подходе при лечении пациента с первичным гиперпаратиреозом должно быть индивидуализировано на основании наличия определенных клинических факторов риска полигландулярного поражения. Абсолютные показания для 2-сторонней ревизии шеи ограничены и включают МЭН-1 синдром, отрицательные результаты дооперационных исследований локализации и неадекватное снижение интраоперационного уровня паратгормона после удаления визуализированных пораженных паращитовидных желез. Все остальные клинические сценарии можно рассматривать как относительные показания к 2-сторонней ревизии шеи, они включают отдельный семейный первичный гиперпаратиреоз, МЭН-2 синдром, анамнез терапии литием, радиационного воздействия или противоречивые результаты предоперационного исследования локализации.
- Оправдано использование предоперационной визуализации паращитовидных желез при планировании односторонней сфокусированной ревизии шеи в случаях подозрения на спорадический первичный полигландулярный гиперпаратиреоз.
- Оправдано использование интраоперационного мониторинга паратгормона для кон-

троля соответствующего хирургического лечения при спорадическом первичном полигландулярном гиперпаратиреозе.

- Данные об эффективности хирургического лечения спорадического первичного полигландулярного гиперпаратиреоза и солитарных паратиреоидных аденом неоднозначны, но в большинстве случаев сходны. Лучших результатов можно ожидать, если операция проводится опытным хирургом, работающим в крупном специализированном хирургическом центре.
- Рецидивирующий и персистентный первичный гиперпаратиреоз встречается чаще у больных с двойными аденомами. Следовательно, пациенты с двойными аденомами требуют более строгого интраоперационного контроля и более бдительного наблюдения после паратиреоидэктомии по сравнению с пациентами с одиночной аденомой.

### Список использованной литературы

1. Westin G., Björklund P., Akerström G. Molecular genetics of parathyroid disease // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P. 2224-2233.
2. Brown E.M. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 3. – P. 122-133.
3. Saunders B.D., Saunders E.F., Gauger P.G. Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P. 2314-2323.
4. Sackett D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents // *Chest.* – 1989. – Vol. 95. (Suppl. 2). – P. 2s-4s.
5. Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Clavien P.A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 154-168.
6. Low R.A., Katz A.D. Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: a retrospective review of 866 cases // *Head Neck.* – 1998. – Vol. 20. – P. 583-587.
7. McGill J., Sturgeon C., Kaplan S.P., Chiu B., Kaplan E.L., Angelos P. How does the operative strategy for primary hyperparathyroidism impact the findings and cure rate? A comparison of 800 parathyroidectomies // *J. Am. Coll. Surg.* – 2008. – Vol. 207. – P. 246-249.
8. Siperstein A., Berber E., Mackey R., Alghoul M., Wagner K., Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism // *Surgery.* – 2004. – Vol. 136. – P. 872-880.
9. Russell C.F., Dolan S.J., Laird J.D. Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – P. 418-421.
10. Alhefdhi A., Schneider D.F., Sippel R., Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas // *J. Surg. Res.* – 2014. – Vol. 190. – P. 198-202.
11. Vandenbulcke O., Delaere P., Vander Poorten V., Debruyne F. Incidence of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism // *B-ENT.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1-6.
12. Mazeh H., Chen H., Levenson G., Sippel R.S. Creation of a «Wisconsin index» nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257. – P. 138-141.
13. Schneider D.F., Burke J.F., Ojomo K.A., Clark N., Mazeh H., Sippel R.S., Chen H. Multigland disease and slower decline in intraoperative PTH characterize mild primary hyperparathyroidism // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 4205-4211.
14. Hughes D.T., Miller B.S., Doherty G.M., Gauger P.G. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with recognized multiglandular primary hyperparathyroidism // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 336-341.
15. Cayo A.K., Sippel R.S., Schaefer S., Chen H. Utility of intraoperative PTH for primary hyperparathyroidism due to multigland disease // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 3450-3454.
16. Szabo E., Lundgren E., Juhlin C., Ljunghall S., Akerström G., Rastad J. Double parathyroid adenoma, a clinically non distinct entity of primary hyperparathyroidism // *World J. Surg.* – 1998. – Vol. 22. – P. 708-713.
17. Attie J.N., Bock G., Auguste L.J. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty-three cases // *Surgery.* – 1990. – Vol. 108. – P. 1014-1019.
18. Lee S., Ryu H., Morris L.F., Grubbs E.G., Lee J.E., Harun N., Feng L., Perrier N.D. Operative failure in minimally invasive parathyroidectomy utilizing an intraoperative parathyroid hormone assay // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1878-1883.
19. Bagul A., Patel H.P., Chadwick D., Harrison B.J., Balasubramanian S.P. Primary hyperparathyroidism: an analysis of failure of parathyroidectomy // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38. – P. 534-541.
20. Suliburk J.W., Sywak M.S., Sidhu S.B., Delbridge L.W. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned // *ANZ J. Surg.* – 2011. – Vol. 81. – P. 362-365.
21. Ghandur-Mnaymneh L., Kimura N. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism // *Am. J. Pathol.* – 1984. – Vol. 115. – P. 70-83.
22. Kebebew E., Hwang J., Reiff E., Duh Q.Y., Clark O.H. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple and accurate scoring model // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 141. – P. 777-782.
23. Lawrence D.A. A histological comparison of adenomatous and hyperplastic parathyroid glands // *Clin. Pathol.* – 1978. – Vol. 31. – P. 626-632.
24. Chen K.T. Fat stain in hyperparathyroidism // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6. – P. 191-192.
25. King D.T., Hirose F.M. Chief cell intracytoplasmic fat used to evaluate parathyroid disease by frozen section // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1979. – Vol. 103. – P. 609-612.
26. Böckdahl M., Howe J.R., Lairmore T.C., Wells S.A. Jr. The molecular biology of parathyroid disease // *World J. Surg.* – 1991. – Vol. 15. – P. 756-762.
27. Bergson E.J., Heller K.S. The clinical significance and anatomic distribution of parathyroid double adenomas // *J. Am. Coll. Surg.* – 2004. – Vol. 198. – P. 185-189.
28. Jope R. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium // *Mol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 4. – P. 117-128.
29. Sloand J.A., Shelly M.A. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 832-837.
30. Bendz H., Sjödin I., Toss G., Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy – a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal // *J. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 240. – P. 357-365.
31. Kallner G., Petterson U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1995. – Vol. 91. – P. 48-51.
32. Albert U., DeCori D., Aguglia A., Barbaro F., Lanfranco F., Bogetto F., Maina G. Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study // *J. Affect. Disord.* – 2013. – Vol. 151. – P. 786-790.
33. Awad S.S., Miskulin J., Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27. – P. 486-488.
34. Jörhult J., Ander S., Asking B., Jansson S., Meehan A., Kristoffersson A., Nordenström J. Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97. – P. 1680-1685.

## Лекції

35. Kandil E., Dackiw A.P., Alabbas H., Abdullah O., Tufaro A.P., Tufano R.P. A profile of patients with hyperparathyroidism under going lithium therapy for affective psychiatric disorders // *Head Neck*. – 2011. – Vol. 33. – P. 925-927.
36. Norlön O., Sidhu S., Sywak M., Delbridge L. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101. – P. 1252-1256.
37. Szalat A., Mazeh H., Freund H.R. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 317-323.
38. Tezelman S., Shen W., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Persistent or recurrent hyperparathyroidism in patients with double adenomas // *Surgery*. – 1995. – Vol. 118. – P. 1115-1122.
39. Rosen I.B., Strawbridge H.G., Bain J. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36. – P. 1111-1114.
40. Fujiwara S., Sposto R., Shiraki M., Yokoyama N., Sasaki H., Kodama K., Shimaoka K. Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors // *Radiat. Res.* – 1994. – Vol. 137. – P. 96-103.
41. Boaventura P., Pereira D., Mendes A., Teixeira-Gomes J., Sobrinho-Simões M., Soares P. Thyroid and parathyroid tumours in patients submitted to X-ray scalpe pilation during the tinea capitis eradication campaign in the North of Portugal (1950-1963) // *Virchows Arch.* – 2014. – Vol. 465. – P. 445-452.
42. Boehm B.O., Rosinger S., Belyi D., Dietrich J.W. The parathyroid as a target for radiation damage // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 676-678.
43. Tezelman S., Rodriguez J.M., Shen W., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Primary hyperparathyroidism in patients who have received radiation therapy and in patients who have not received radiation therapy // *J. Am. Coll. Surg.* – 1995. – Vol. 180. – P. 81-87.
44. Hindö E., Ugur O., Fuster D., O'Doherty M., Grassetto G., Ureöa P., Kettle A., Gulec S.A., Pons E., Rubello D. Parathyroid Task Group of the EANM.2009 EANM parathyroid guidelines // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2009. – Vol. 36. – P. 1201-1216.
45. Lee V.S., Wilkinson R.H. Jr., Leight G.S. Jr., Coogan A.C., Coleman R.E. Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients: evaluation with double-phase technetium-99m sestamibi imaging // *Radiology*. – 1995. – Vol. 197. – P. 627-633.
46. Their M., Nordenström E., Bergenfelz A., Westerdahl J. Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy – a feasibility study // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 394, № 5. – P. 881-884.
47. Rubello D., Gross M.D., Mariani G., AL-Nahhas A. Scintigraphic techniques in primary hyperparathyroidism: from pre-operative localisation to intra-operative imaging // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2007. – Vol. 34. – P. 926-933.
48. Hiromatsu Y., Ishibashi M., Nishida H., Okuda S., Miyake I. Technetium-99m tetrofosmin in parathyroid imaging in patients with primary hyperparathyroidism // *Intern. Med.* – 2009. – Vol. 39. – P. 101-106.
49. Ishibashi M., Nishida H., Hiromatsu Y., Kojima K., Tabuchi E., Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands // *J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 320-324.
50. Ishibashi M., Nishida H., Strauss H.W., Kojima K., Fujito H., Watanabe J., Hiromatsu Y., Hayabuchi N. Localization of parathyroid glands using technetium-99m-tetrofosmin imaging // *J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 38. – P. 706-711.
51. Ishibashi M., Nishida H., Hiromatsu Y., Kojima K., Uchida M., Hayabuchi N. Localization of ectopic parathyroid glands using technetium-99m sestamibi imaging: comparison with magnetic resonance and computed tomographic imaging // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 24. – P. 197-201.
52. Ipponsugi S., Takamori S., Suga K., Koga T., Hayashi A., Sirouzu K., Ishibashi M., Watanabe J., Jimi A. Mediastinal parathyroid adenoma detected by 99m Tc-methoxy isobutyl isonitrile: report of a case // *Surg. Today*. – 1997. – Vol. 27. – P. 80-83.
53. Chiu B., Sturgeon C., Angelos P. What is the link between non localizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy // *Surgery*. – 2006. – Vol. 140. – P. 418-422.
54. Carneiro-Pla D.M., Solorzano C.C., Irvin G.L. Consequences of targeted parathyroidectomy guided by localization studies without intraoperative parathyroid hormone monitoring // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 202. – P. 715-722.
55. Yip L., Pryma D.A., Yim J.H., Virji M.A., Carty S.E., Ogilvie J.B. Can a light bulb sestamibi SPECT accurately predict single-gland disease in sporadic primary hyperparathyroidism? // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 784-792.
56. Casas A.T., Burke G.J., Sathyanarayana, Mansberger A.R. Jr., Wei J.P. Prospective comparison of technetium-99m-sestamibi/iodine-123 radionuclide scan versus high-resolution ultrasonography for the preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with previously unoperated primary hyperparathyroidism // *Am. J. Surg.* – 1993. – Vol. 166. – P. 369-373.
57. Caixas A., Berna L., Hernandez A., Tebar F.J., Madariaga P., Vegazo O., Bittini A.L., Moreno B., Faure E., Abos D., Piera J., Rodriguez J.M., Farrerons J., Puig-Domingo M. Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of technetium 99m-sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism // *Surgery*. – 1997. – Vol. 121. – P. 535-541.
58. Sharma J., Mazzaglia P., Milas M., Berber E., Schuster D.M., Halkar R., Siperstein A., Weber C.J. Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? // *Surgery*. – 2006. – Vol. 140. – P. 856-863.
59. Melton G.B., Somervell H., Friedman K.P., Zeiger M.A., Cahid Civelek A. Interpretation of <sup>99m</sup>Tc sestamibi parathyroid SPECT scan is improved when read by the surgeon and nuclear medicine physician together // *Nucl. Med. Commun.* – 2005. – Vol. 26. – P. 633-638.
60. Eslamy H.K., Ziessman H.A. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: <sup>99m</sup>Tc sestamibi SPECT and SPECT/CT // *Radiographics*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1461-1476.
61. Solorzano C.C., Carneiro-Pla D.M., Irvin G.L. Surgeon-performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 202. – P. 18-24.
62. Jabiev A.A., Lew J.I., Solorzano C.C. Surgeon-performed ultrasound: a single institution experience in parathyroid localization // *Surgery*. – 2009. – Vol. 146. – P. 569-575.
63. Sebag F., Hubbard J.G., Mawaja S., Misso C., Tardivet L., Henry J.F. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism // *Surgery*. – 2003. – Vol. 134. – P. 1038-1041.
64. Kebebew E., Hwang J., Reiff E., Duh Q.Y., Clark O.H. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple and accurate scoring model // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 141. – P. 777-782.
65. Elaraj D.M., Sippel R.S., Lindsay S., Sansano I., Duh Q.Y., Clark O.H., Kebebew E. Prospective validation of a simple scoring model to predict single gland disease in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) // *J. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 151. – P. 177.
66. Kavanagh D.O., Fitzpatrick P., Myers E., Knelly R., Skehan S.J., Gibney R.G., Hill A.D.K., Evoy D., McDermott E.W. A predictive model of suitability for minimally invasive parathyroid surgery in the treatment of primary hyperthyroidism // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 36. – P. 1175-1181.
67. Hagag P., Kummer E., Weiss M. Primary hyperparathyroidism: role of the preoperative oral calcium loading test in the differential diagnosis between adenoma and hyperplasia // *Calcif. Tissue. Int.* – 2008. – Vol. 83. – P. 404-413.
68. Udelsman R., Donovan P., Shaw C. Cure predictability during parathyroidectomy // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38. – P. 525-533.
69. Bergenfelz A., Tennvall J., Valdermarsson S., Lindblom P., Tibblin S. Sestamibi versus thallium subtraction scintigraphy in parathyroid localization: a prospective comparative study in patients with predominantly mild primary hyperparathyroidism // *Surgery*. – 1997. – Vol. 121. – P. 601-605.
70. Barczynski M., Golkowski E., Konturek A., Buziak-Bereza M., Cichon S., Hubalewska-Dydejczyk A., Huszno B., Szybinski Z. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2006. – Vol. 65. – P. 106-113.

71. Ruda J.M., Hollenbeak C.S., Stack B.C. Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003 // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2005. – Vol. 132. – P. 359-372.
72. Bergenfelz A., Lindblom P., Tibblin S., Westerdaal J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236. – P. 543-551.
73. Bergenfelz A.O., Jansson S.K., Wallin G.K., Mörtensson H.G., Rasmussen L., Eriksson H.L., Reihnor E.I. Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2,708 patients // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 394. – P. 851-860.
74. Nichols K.J., Tomas M.B., Tronco G.G., Rini J.N., Kunjummen B.D., Heller K.S., Szynter L.A., Palestro C.J. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings // *Radiology.* – 2008. – Vol. 248. – P. 221-232.
75. Nichols Kenneth J., Tomas Maria B., Tronco Gene G., Palestro Christopher J. Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease // *Nucl. Med. Commun.* – 2012. – Vol. 33. – P. 43-50.
76. Wimmer G., Profanter C., Kovacs P., Sieb M., Gabriel M., Putzer D., Bale R., Margreiter R., Prommegger R. CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 395. – P. 73-80.
77. Balogh K., Patöcs A., Majnik J., Röcz K., Hunyady L. Genetic screening methods for the detection of mutations responsible for multiple endocrine neoplasia type 1 // *Mol. Gen. Metab.* – 2004. – Vol. 83. – P. 74-81.
78. Rodgers S.E., Hunter G.J., Hamberg L.M., Schellingerhout D., Doherty D.B., Ayers G.D., Shapiro S.E., Edeiken B.S., Truong M.T., Evans D.B., Lee J.E., Perrier N.D. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography // *Surgery.* – 2006. – Vol. 140. – P. 932-940.
79. Arici C., Cheah W.K., Ituarte P.H., Morita E., Lynch T.C., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? // *Surgery.* – 2001. – Vol. 129. – P. 720-729.
80. Haber R.S., Kim C.K., Inabnet W.B. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium sestamibi scintigraphy // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2002. – Vol. 57. – P. 241-249.
81. Gawande A.A., Monchik J.M., Abbruzzese T.A., Iannuccilli J.D., Ibrahim S.I., Moore F.D. Jr. Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 141. – P. 381-384.
82. Mihai R., Gleeson F., Buley I.D., Roskell D.E., Sadler G.P. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 697-704.
83. Lew J.I., Solorzano C.C., Montano R.E., Carneiro-Pla D.M., Irvin G.L. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144. – P. 299-306.
84. Philip M., Guerrero M.A., Evans D.B., Hunter G.J., Edeiken-Monroe B.S., Vu T., Perrier N.D. Efficacy of 4D-CT preoperative localization in 2 patients with MEN2A // *J. Surg. Educ.* – 2008. – Vol. 65. – P. 182-185.
85. Gross N.D., Weissman J.L., Veenker E., Cohen J.I. The diagnostic utility of computed tomography for preoperative localization in surgery for hyperparathyroidism // *Laryngoscope.* – 2004. – Vol. 114. – P. 227-231.
86. Ishibashi M., Uchida M., Nishida H., Hiromatsu Y., Kohno K., Okuda S., Hayabuchi N. Pre-surgical localization of ectopic parathyroid glands using three-dimensional CT imaging, <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, and <sup>99m</sup>Tc-tetrofosm in imaging // *Br. J. Radiol.* – 1999. – Vol. 72. – P. 296-300.
87. Lubitz C.C., Hunter G.J., Hamberg L.M., Parangi S., Ruan D., Gawande A., Gaz R.D., Randolph G.W., Moore F.D. Jr., Hodin R.A., Stephen A.E. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery.* – 2010. – Vol. 148. – P. 1129-1137.
88. Harris L., Yoo J., Driedger A., Fung K., Franklin J., Gray D., Holliday R. Accuracy of technetium-99m SPECT-CT hybrid images in predicting the precise intraoperative anatomical location of parathyroid adenomas // *Head Neck.* – 2008. – Vol. 30. – P. 509-17.
89. Lavelly W.C., Goetze S., Friedman K.P., Leal J.P., Zhang Z., Garret-Mayer E., Dackiw A.P., Tufano R.P., Zeiger M.A., Ziessman H.A. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m) Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48. – P. 1084-1089.
90. Piga M., Serra A., Uccheddu A., Letizia Lai M., Faa G. Decisive presurgical role of MIBI SPECT/CT in identifying with a calcific thyroid nodule the parathyroid responsible for primary hyperparathyroidism // *Surgery.* – 2006. – Vol. 140. – P. 837-838.
91. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordin C., Conte-Devolx B., Falchetti A., Gheri R.G., Libroia A., Lips C.J., Lombardi G., Mannelli M., Pacini F., Ponder B.A., Raue F., Skogseid B., Tamburrano G., Thakker R.V., Thompson N.W., Tomassetti P., Tonelli F., Wells S.A. Jr., Marx S.J. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 5658-5671.
92. Hoff A.O., Hauache O.M. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): clinical, biochemical and molecular diagnosis and treatment of the associated disturbances // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2005. – Vol. 49. – P. 735-746.
93. Boguszewski C.L., Bianchet L.C., Raskin S., Nomura L.M., Borba L.A., Cavalcanti T.C. Application of genetic testing to define the surgical approach in a sporadic case of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2010. – Vol. 54. – P. 705-710.
94. Pilarski R., Nagy R. Genetic testing by cancer site: endocrine system // *Cancer J.* – 2012. – Vol. 18. – P. 364-371.
95. Roy P.K., Venzon D.J., Shojamanesh H., Abou-Saif A., Peghini P., Doppman J.L., Gibril F., Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients // *Medicine (Baltimore).* – 2000. – Vol. 79. – P. 379-411.
96. Corbetta S., Pizzocaro A., Peracchi M., Beck-Peccoz P., Faglia G., Spada A. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1997. – Vol. 47. – P. 507-512.
97. Uchino S., Noguchi S., Nagatomo M., Sato M., Yamashita H., Yamashita H., Watanabe S., Murakami T., Toda M., Wakiya S., Adachi M. Absence of somatic RET gene mutation in sporadic parathyroid tumors and hyperplasia secondary to uremia, and absence of somatic Men1 gene mutation in MEN2A-associated hyperplasia // *Biomed. Pharmacother.* – 2000. – Vol. 54 (Suppl. 1). – P. 100s-103s.
98. Uchino S., Noguchi S., Sato M., Yamashita H., Yamashita H., Watanabe S., Murakami T., Toda M., Ohshima A., Futata T., Mizukoshi T., Koike E., Takatsu K., Terao K., Wakiya S., Nagatomo M., Adachi M. Screening of the Men1 gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 5553-5557.
99. Newey P.J., Thakker R.V. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 17 (Suppl 3). – P. 8-17.
100. Genc H., Morita E., Perrier N.D., Miura D., Ituarte P., Duh Q.Y., Clark O.H. Differing histologic findings after bilateral and focused parathyroidectomy // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – Vol. 196. – P. 535-540.
101. Lee N.C., Norton J.A. Multiple-gland disease in primary hyperparathyroidism: a function of operative approach? // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 137. – P. 896-899.
102. Schneider D.F., Mazeh H., Chen H., Sippel R.S. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases // *Ann. Surg.* – 2014. – Vol. 259. – P. 563-568.
103. Wade T.J., Yen T.W., Amin A.L., Evans D.B., Wilson S.D., Wang T.S. Focused parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with lithium-associated primary hyperparathyroidism // *Surgery.* – 2013. – Vol. 153. – P. 718-722.
104. Norlen O., Sidhu S., Sywak M., Delbridge L. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101. – P. 1252-1256.
105. Marti J.L., Yang C.S., Carling T., Roman S.A., Sosa J.A., Donovan P., Guoth M.S., Heller K.S., Udelsman R. Surgical approach and outcomes in patients with lithium-associated hyperparathyroidism // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 3465-3471.

## Лекції

106. Carchman E., Ogilvie J., Holst J., Yim J., Carty S. Appropriate surgical treatment of lithium-associated hyperparathyroidism // World J. Surg. — 2008. — Vol. 32. — P. 2195-2195.
107. Skandarajah A.R., Palazzo F.F., Henry J.F. Lithium-associated hyperparathyroidism: surgical strategies in the era of minimally invasive parathyroidectomy // World J. Surg. — 2011. — Vol. 35. — P. 2432-2439.
108. Bergenfelz A.O., Hellman P., Harrison B., Sitges-Serra A., Dralle H. European Society of Endocrine Surgeons. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery // Langenbecks Arch. Surg. — 2009. — Vol. 394. — P. 761-764.
109. Barczynski M., Konturek A., Hubalewska-Dydejczyk A., Cichon S., Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy // Langenbecks Arch. Surg. — 2009. — Vol. 394. — P. 843-849.
110. Barczynski M., Konturek A., Cichoń S., Hubalewska-Dydejczyk A., Golkowski F., Huszno B. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2007. — Vol. 66. — P. 878-885.
111. Harrison B., Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism // Langenbecks Arch. Surg. — 2009. — Vol. 394. — P. 799-809.
112. Carneiro-Pla D.M., Romaguera R., Nadjji M., Lew J.I., Solorzano C.C., Irvin G.L. Does histopathology predict parathyroid hypersecretion and influence correctly the extent of parathyroidectomy in patients with sporadic primary hyperparathyroidism? // Surgery. — 2007. — Vol. 142. — P. 930-935.
113. Riss P., Kaczirek K., Heinz G., Bieglmayer C., Niederle B. A «defined baseline» in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease // Surgery. — 2007. — Vol. 142. — P. 398-404.
114. Lombardi C.P., Raffaelli M., Traini E., DiStasio E., Carrozza C., DeCrea C., Zuppi C., Bellantone R. Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: The need for stricter criteria to detect multiglandular disease // Langenbecks Arch. Surg. — 2008. — Vol. 393. — P. 639-645.
115. McCoy K.L., Chen N.H., Armstrong M.J., Howell G.M., Stang M.T., Yip L., Carty S.E. The small abnormal parathyroid gland is increasingly common and heralds operative complexity // World J. Surg. — 2014. — Vol. 38. — P. 1274-1281.
116. Elaraj D.M., Sippel R.S., Lindsay S., Sansano I., Duh Q.Y., Clark O.H., Kebebew E. Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? // Arch. Surg. — 2010. — Vol. 145. — P. 578-581.
117. Wachtel H., Bartlett E.K., Kelz R.R., Cerullo I., Karakousis G.C., Fraker D.L. Primary hyperparathyroidism with negative imaging: a significant clinical problem // Ann. Surg. — 2014. — Vol. 260. — P. 474-480.
118. Wachtel H., Cerullo I., Bartlett E.K., Kelz R.R., Karakousis G.C., Fraker D.L. What can we learn from intraoperative parathyroid hormone levels that do not drop appropriately? // Ann. Surg. Oncol. — 2014. — Oct. 30. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25354574.
119. Wharry L.I., Yip L., Armstrong M.J., Virji M.A., Stang M.T., Carty S.E., McCoy K.L. The final intraoperative parathyroid hormone level: how low should it go? // World J. Surg. — 2014. — Vol. 38. — P. 558-563.
120. Rajaei M.H., Oltmann S.C., Schneider D.F., Sippel R.S., Chen H. Outcomes after subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism due to hyperplasia: significance of whole vs. partial gland remnant // Ann. Surg. Oncol. — 2015. — Vol. 22. — P. 966-971.
121. Slepavicius A., Beisa V., Janusonis V., Strupas K. Focused versus conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial // Langenbecks Arch. Surg. — 2008. — Vol. 393. — P. 659-666.

(Надійшла до редакції 30.01.2017 р.)

## Спорадичний полігландулярний первинний гіперпаратиреоз (огляд літератури та власні дані) Консенсус Європейської спілки ендокринних хірургів (6<sup>th</sup> Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28<sup>th</sup>-30<sup>st</sup> 2015, Varna, Bulgaria)

**А.Є. Коваленко, О.В. Люткевич, М.Ю. Болгов,  
Ю.М. Тарашченко**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** В огляді відображено сучасні тенденції діагностики та лікування полігландулярного ураження прищитоподібних залоз за первинного гіперпаратиреозу, яке трапляється досить часто — від 8% до 33% спостережень, що підвищує частоту персистенції захворювання після паратиреоїдектомії порівняно з такою в пацієнтів із солітарною паратиреоїдною аденомою. Обговорено питання передопераційного прогнозування ризику полігландулярного ураження, необхідності адекватної інтраопераційної ревізії прищитоподібних залоз і тривалого моніторингу після операції з метою підвищення ефективності лікування цієї групи хворих.

**Ключові слова:** первинний гіперпаратиреоз, полігландулярне ураження, паратиреоїдектомія.

## Polyglandular sporadic primary hyperparathyroidism (review of the literature and our own data) 6<sup>th</sup> Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28<sup>th</sup>-30<sup>st</sup> 2015, Varna, Bulgaria

**A.Ye. Kovalenko, A.V. Liutkevich, M.Yu. Bolgov,  
Yu.N. Tarashchenko**

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** The review describes the modern diagnosis and treatment trends polyglandular lesions parathyroid glands in primary hyperparathyroidism, which occurs often enough, from 8% to 33% of cases. This increases the rate of persistent disease after parathyroidectomy in comparison with patients with a solitary parathyroid adenoma. Discussed the issue of preoperative prediction polyglandular injury risk, the need for adequate intraoperative revision of the parathyroid glands and long-term monitoring after surgery in order to increase the effectiveness of treatment in this group of patients.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, polyglandular disease, parathyroidectomy.

# Зміни в патологічній діагностиці пухлин щитоподібної залози після впровадження в практику 4-го видання Гістологічної класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ і 8-го видання класифікації TNM, які можуть впливати на тактику хірургічного лікування

Т.І. Богданова,  
Л.Ю. Зурнаджи,  
А.Є. Коваленко,  
М.Ю. Болгов,  
С.В. Чернишов,  
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Висвітлено нові патологічні діагнози інкапсульованих пухлин щитоподібної залози згідно з 4-м виданням Гістологічної класифікації ВООЗ (WDTUMP, FTUMP, WDCaNOS, NIFTP), які мають враховуватися не лише патологами, але й ендокринними хірургами України, адже можуть привести до змін у тактиці хірургічного лікування. Розглянуто нові вимоги до віднесення карциноми щитоподібної залози до рТЗ категорії за новим 8-м виданням TNM класифікації. На прикладі власних даних продемонстровано можливу частоту нових патологічних діагнозів і змін у категорії рТ за новою TNM класифікацією.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, карцинома, аденома, інвазія, гістологічна класифікація, TNM класифікація.

Найбільша у світі радіогенна катастрофа на Чорнобильській АЕС привертала та повертає небачену увагу лікарів і науковців до вузлової

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Т.І. Богданова, Л.Ю. Зурнаджи, А.Є. Коваленко, М.Ю. Болгов, С.В. Чернишов, М.Д. Тронько

тиреоїдної патології, а саме до раку щитоподібної залози (ЩЗ) вже протягом 30 років [1-3]. Різноманітні скринінгові дослідження проводяться не лише в постраждалих унаслідок Чорнобильської аварії країнах [4-7], а й у країнах із великою кількістю атомних електро-

## Лекції

станцій [8-9], а також в Японії після аварії на Фукусімській АЕС [10-12]. Окрім того, протягом означеного періоду суттєво вдосконалювались ультразвукові та цитологічні дослідження вузлових тиреоїдних утворень після проведення ТАПБ. Усі ці заходи, безумовно, посіли важливе місце серед причин значного підвищення захворюваності на тиреоїдний рак в усьому світі [13].

Підвищення захворюваності поєднувалося головним чином із таким його гістологічним типом, як папілярна карцинома [9], а саме зі зростанням частоти виявлення пухлин розміром до 10 мм, так званих папілярних мікрокарцином. У більшості випадків мікрокарциноми характеризуються низьким потенціалом агресивності та надзвичайно сприятливим прогнозом, тому останніми роками дедалі частіше застосовуються такі поняття, як «надмірне виявлення» та «надмірне лікування» [8, 14]. Так, медики з різних провідних клінік світу дотримують думки щодо можливості клінічного спостереження замість хірургічного втручання після виявлення папілярної мікрокарциноми [15-17].

Слід зауважити, що, за нашими даними [18, 19], частота папілярних мікрокарцином в Україні також суттєво зростала протягом останнього десятиріччя, досягнувши минулого 2016 року 48,8% серед оперованих у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР) хворих із папілярною карциномою, вік яких на час Чорнобильської аварії не перевищував 18 років (табл. 1).

Безумовно, щодо «маленьких» інкапсульованих пухлин без ознак інвазійного росту (рис. 1) «пом'якшення» тактики хірургічного лікування може бути виправданим попри ймовірність радіаційного опромінення в анамнезі

хворого 30 років тому, але відносно неінкапсульованих мікрокарцином, надто субкапсульярної локалізації (рис. 2), треба бути вкрай обережними. Знов-таки, за даними 2016 року, папілярні мікрокарциноми у 25,5% супроводжувались ознаками багатофокусного росту, у 24,4% — екстратиреоїдним поширенням у жирову або сполучну тканину (а в 5,6% — і в м'язову тканину) та у 22,5% — метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів. До того ж минулого року не виявлено вірогідної різниці в частоті наведених вище показників інвазійності за результатами порівняння 102 карцином розміром до 10 мм і 107 карцином розміром понад 10 мм (див. табл. 1). Це ще раз підкреслює, що мікрокарциноми вимагають ретельного, індивідуалізованого підходу щодо тактики їх лікування в кожному конкретному випадку.

Минулого 2016 року було також звернуто увагу науково-медичної спільноти на інкапсульовані папілярні карциноми, а саме на фолікулярний гістологічний варіант цієї пухлини з відсутністю ознак інвазійності до капсули утворення. Експертною групою патологів із різних країн ретроспективно було переглянуто препарати великої кількості випадків фолікулярного варіанта інкапсульованої папілярної карциноми та порівняно результати поопераційного спостереження за відсутності та наявності ознак інвазійності в таких пухлинах [20]. Експерти дійшли висновку, що неінвазійні пухлини фолікулярної будови слід рекласифікувати в так звані «Не-Інвазійні Фолікулярні Пухлини з ядерними змінами, властивими Папілярній карциномі (НІФПП, NIFTP в оригіналі)». З точки зору авторів, такі пухлини посідають проміжне місце між злоякісними та доброякісними фолікулярними пухлинами ЩЗ.

**Таблиця 1.** Розмір та інвазійні властивості папілярних карцином щитоподібної залози, видалених у дорослих віком від 30 до 48 років, народжених перед аварією на ЧАЕС (209 випадків)

Розподіл ПК за розміром	Розмір пухлини (pT)		Багатофокусний ріст (pTm)		Екстратиреоїдне поширення (pT3:7 вид. TNM)		Екстратиреоїдне поширення (pT3b:8 вид. TNM)		Регіонарні метастази (pN1)		Віддалені метастази (M1)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-5 мм	33	15,8	4/33	12,1	3/33	9,1	0/33	-	6/33	18,2	0/33	-
6-10 мм	69	33,0	22/69	31,9	13/69	18,8	1/69	1,4	17/69	24,6	0/69	-
1-10 мм	102	48,8	26/102	25,5	16/102	15,7	1/102	1,0	23/102	22,5	0/102	-
>10 мм	107	51,2	24/107	22,4	26/107	24,3	6/107	5,6	33/107	30,8	0/107	-
Усього	209	100	50/209	23,9	36/209	20,1	7/209	3,3	56/209	26,8	0/209	-

Все означене вище, у свою чергу, привело до певних змін у Гістологічній і TNM класифікаціях, а також у протоколах лікування диференційованого раку ЩЗ (РЩЗ) [21-23].

Так, в опублікованому наприкінці червня 2017 року 4-му виданні Гістологічної класифікації пухлин ЩЗ з'явилися такі патологічні діагнози, що посідають проміжне місце між зляжкісними (карцинома) та доброякісними (фолікулярна аденома) пухлинами щитоподібної залози:

- Добре Диференційована Пухлина з Невизначеним Потенціалом до Малігнізації (ДДПНПМ, **WDTUMP** в оригіналі) – інкапсульована пухлина з осередковими змінами ядер, характерними для папілярної тиреоїдної карциноми.
- Фолікулярна Пухлина з Невизначеним Потенціалом до Малігнізації (ФПНПМ, **FTUMP** в оригіналі) – інкапсульована пухлина із сумнівними ознаками капсулярної або судинної інвазії, властивої фолікулярній тиреоїдній карциномі.
- Не-Інвазійна Фолікулярна Пухлина з ядерними змінами, властивими Папілярній карциномі (НІФПП, **NIFTP** в оригіналі). У попередньому 3-му виданні Гістологічної класифікації ВООЗ [24] такі пухлини визначались як інкапсульована папілярна карцинома, фолікулярний варіант.
- Добре Диференційована Карцинома, Не Зазначено Інше (ДДКНЗІБ, **WDCaNOS** в оригіналі) – інкапсульована карцинома з локальними змінами ядер, характерними для папілярної карциноми, та наявністю вираженої капсулярної/судинної інвазії.

Як відомо [1], ІЕОР із 1998 року бере участь у Міжнародному проекті «Чорнобильський Банк Тканин» (ЧБТ), причому внесок України в ЧБТ становить понад 70% випадків зляжкісних і доброякісних пухлин ЩЗ. Слід зазначити, що міжнародна група експертів-патологів «Патологічна панель ЧБТ», до складу якої увійшли провідні фахівці світу в галузі хірургічної тиреоїдної патології, весь час використовує такі невизначені діагнози, як WDTUMP, FTUMP і WDCaNOS [25], для можливості проведення подальших молекулярно-генетичних досліджень пухлин із невизначеним потенціалом до малігнізації або труднощами у визначенні типу карциноми. Проте серед

**Таблиця 2.** Частота невизначених діагнозів серед українських випадків пухлин щитоподібної залози в Чорнобильському банку тканин за період від 1998 до 2016 року

ЧБТ діагноз	3359 українських випадків ЧБТ	
	n	%
WDTUMP	99	2,9
FTUMP	25	0,7
WDCaNOS	59	1,8

українських випадків частота подібних діагнозів не перевищує 3% (табл. 2).

Що стосується NIFTP, то остання 24-а Патологічна панель за проектом ЧБТ відбулася в травні 2017 року, тобто перед офіційним опублікуванням 4-го видання Гістологічної класифікації ВООЗ. Серед розглянутих фахівцями 68 випадків інкапсульованих папілярних карцином фолікулярної будови з України 8 (11,8%) можуть бути в подальшому рекласифіковані в NIFTP, але серед загальної кількості папілярних карцином частота NIFTP становить лише 3,6% (табл. 3). Зауважимо, що за наявності ознак багатофокусного росту або вираженого поширення клітин пухлини до капсули новоутворення діагноз залишається без змін: інкапсульована папілярна карцинома, фолікулярний варіант (рис. 3). Лише солітарну інкапсульовану неінвазійну пухлину можна визначати як NIFTP (рис. 4).

З огляду на надзвичайно сприятливий поопераційний прогноз незалежно від розміру NIFTP [26] Американською тиреоїдною асоціацією рекомендовано вважати достатнім обсягом хірургічного лікування гемітиреоїдектомію [23], безумовно, з ретельним поопераційним спостереженням хворих.

Слід зазначити, що в поточному 2017 році вийшло також з друку 8-е видання TNM класифікації [22], в якому змінилися критерії віднесення пухлини до рТЗ категорії. Цю категорію розподілено на дві підгрупи: рТ3а та

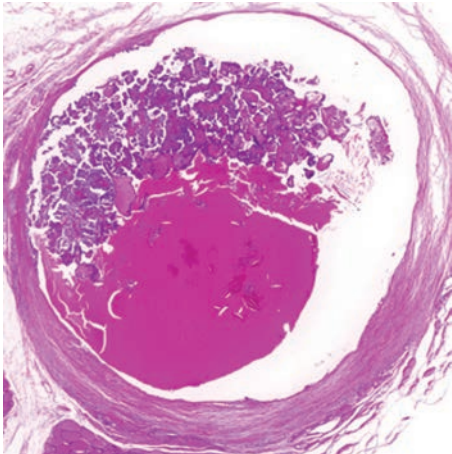
**Таблиця 3.** Частота можливої рекласифікації українських випадків папілярної карциноми щитоподібної залози в Не-Інвазійну Фолікулярну Пухлину з ядерними змінами, властивими Папілярній карциномі (NIFTP), у Чорнобильському банку тканин за період від 2015 до 2016 року

ЧБТ діагноз	222 українські випадки папілярної карциноми (ПК)	
	n	%
NIFTP серед усіх ПК	8/222	3,6
NIFTP серед інкапсульованих ПК	8/68	11,8

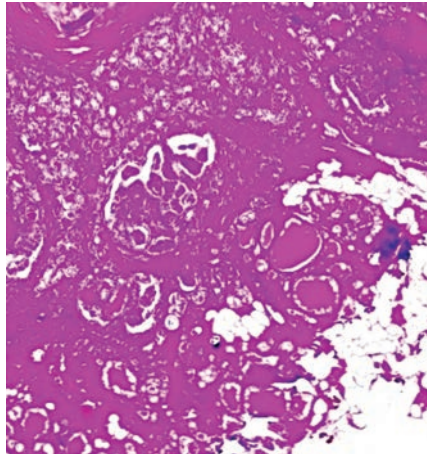
## Лекції

pT3b. До категорії pT3a, як і раніше, належать пухлини розміром понад 40 мм, які не мають ознак інвазійного росту за межі капсули залози, а до категорії pT3b — пухлини будь-якого розміру, але лише з ознаками екстратиреоїдного поширення до м'язової тканини (**рис. 5**), причому мінімальна екстратиреоїдна інвазія

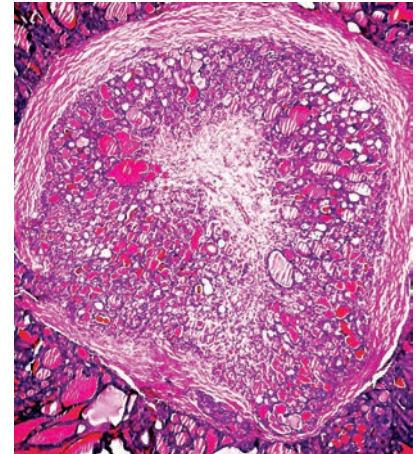
до жирової або сполучної тканин, на відміну від 7-го видання pTNM класифікації [27], не враховується (**рис. 6**). Зауважимо, що впровадження 8-го видання pTNM класифікації приведе до істотного зниження частоти випадків, які належать до категорії pT3 за рахунок екстратиреоїдного поширення. Так, на при-



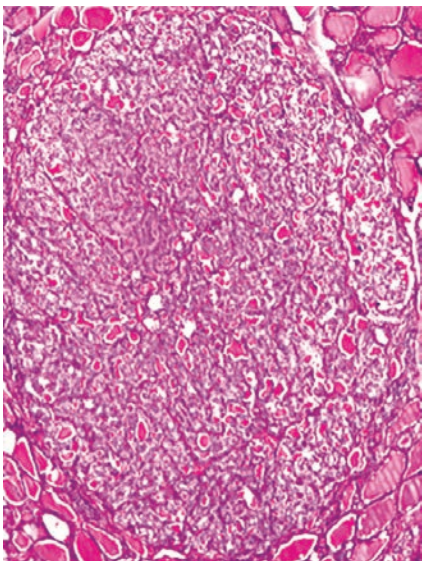
**Рис. 1.** Інкапсульована папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози розміром 7 мм папілярної будови з кістозними змінами без ознак інвазійного росту до капсули пухлини.



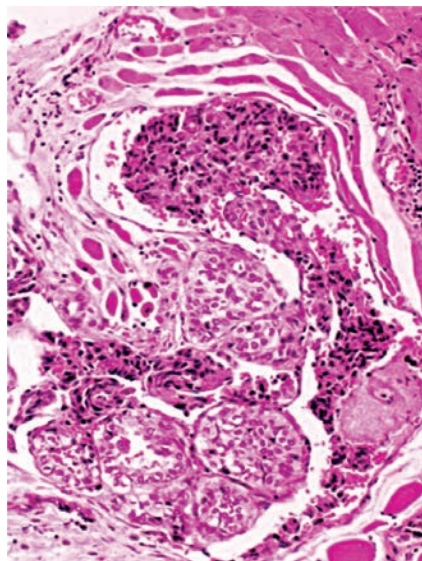
**Рис. 2.** Неінкапсульована, субкапсулярна папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози розміром 5 мм папілярно-солідної будови з ознаками поширення за межі капсули залози до жирової тканини. У хворого визначено також метастази в регіонарних лімфовузлах центрального та правого югулярного колекторів.



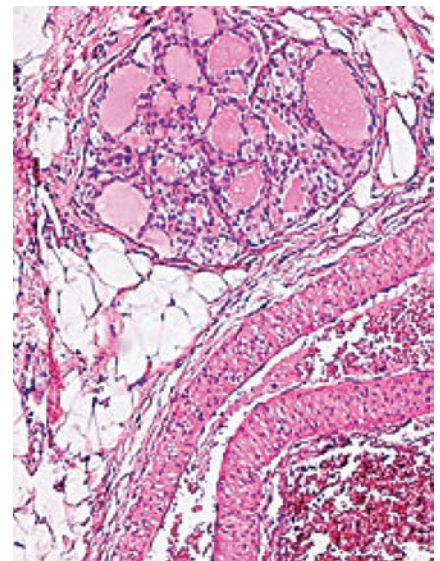
**Рис. 3.** Інкапсульована папілярна карцинома щитоподібної залози, фолікулярний варіант, з ознаками інвазійного росту до капсули пухлини та локально за її межі в прилеглу тиреоїдну тканину.



**Рис. 4.** Інкапсульована «Не-Інвазійна Фолікулярна Пухлина з ядерними змінами, властивими Папілярній карциномі» (НІФПП, NIFTP в оригіналі). Пухлина фолікулярної будови, обмежена тонкою капсулою.



**Рис. 5.** Поширення неінкапсульованої папілярної карциноми щитоподібної залози солідної будови за межі капсули залози до м'язової тканини.



**Рис. 6.** Поширення неінкапсульованої папілярної карциноми щитоподібної залози фолікулярної будови за межі капсули залози до жирової тканини.

кладі 209 випадків папілярної карциноми, видалених у ІЕОР упродовж 2016 року, видно, що таке зниження може досягати 6 разів (див. табл. 1).

Подібні зміни знов-таки зумовлено міркуваннями щодо надзвичайно сприятливого прогнозу та виживання хворих із диференційованими карциномами ЩЗ, у зв'язку з чим подовжено також вік хворих із папілярною або фолікулярною карциномами ЩЗ, що належать до І клінічної стадії, до 55 років.

Отже, патологам та ендокринним хірургам України рекомендуємо враховувати:

- нові категорії патологічних діагнозів інкапсульованих тиреоїдних пухлин, які можуть бути підґрунтям зменшення обсягу оперативного втручання в подібних випадках;
- зміни у віднесенні тиреоїдних карцином до рТЗ категорії за 8-м виданням TNM класифікації;
- зміни віку пацієнтів для встановлення І клінічної стадії захворювання.

## Список використаної літератури

1. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtaterv I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan; 2014. 175 p.
2. Fridman M, King-yin Lam A, Krasko O, Schmid KW, Branovan DI, Demidchik Yu. Morphological and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus: The influence of radiation exposure and the source of irradiation. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015; 98:527-31.
3. Demidchik YuE, Fridman MV, Mankovskaya S, Krasko O, Schmid KW, Lam AK, et al. Post-Chernobyl Pediatric Papillary Thyroid Carcinoma in Belarus: Histopathological Features, Treatment Strategy, and Long-Term Outcome. In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017:49-58.
4. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect*. 2011Jul;19(7):933-9.
5. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I, et al. Thyroid cancer risk in Ukraine following the Chernobyl accident (the Ukrainian-American cohort thyroid study). In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017:77-86.
6. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Oliynik V, Cahoon E, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer*. 2017;141:1585-8.
7. Zablotska LB, Nadyrov EA, Rozhko AV, Gong Z, Polyanskaya ON, McConnell RJ, et al. Analysis of thyroid malignant pathologic findings identified during 3 rounds of screening (1997-2008) of a cohort of children and adolescents from Belarus exposed to radioiodines after the Chernobyl accident. *Cancer*. 2014;121:457-66.
8. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer «epidemic» – screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1765-7.
9. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid*. 2016;26:1535-40.
10. Yamashita S. Comprehensive health risk managements after the Fukushima Nuclear Power Plant accident. *Clinical Oncology*. 2016;28:255-62.
11. Suzuki S, Fukushima T, Midorikava S, Shimura H, Matsuzuka T, Ishikawa T, et al. Comprehensive survey results of childhood thyroid ultrasound examinations in Fukushima in the first four years after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. *Epidemiology*. 2016;26:843-51.
12. Suzuki S. Childhood and adolescent thyroid cancer in Fukushima after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: 5 years on. *Clinical Oncology*. 2016;28:263-71.
13. Hershman JM. The increased incidence of thyroid cancer is worldwide. *Clin Thyroidol*. 2017;29:11-12.
14. Pearce EN. Thyroid cancer overdiagnosis is a result of screening programs in South Korea. *Clin Thyroidol*. 2017;29:8-10.
15. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidence of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid*. 2016;26:150-5.
16. LeBoulleux S, Tuttle M, Pachini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: shift from surgery to active surveillance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. (Internet). 2016 Aug [cited 2016 Aug 19]. Available from [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30180-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30180-2).
17. Leung A. Active surveillance of small, low-risk papillary thyroid cancer can be a safe alternative to surgery in selected patients. *Clin Thyroidol*. 2017;29:97-9.
18. Bogdanova T, Zurnadzhy L, LiVolsi VA, Williams ED, Ito M, Nakashima M, et al. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtaterv I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan; 2014:65-108.
19. Bogdanova T, Saenko V, Shpak V, Zurnadzhy L, Voskoboinyk L, Dekhtyarova T, et al. Long-term Analysis of the Incidence and Histopathology of Thyroid Cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017:67-76.
20. Nikiforov YuE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2:1023-9.
21. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. Eds (2017) WHO classification of tumours of endocrine organs: 4<sup>th</sup> edition. Lyon: IARC Press; 2017. 355 p.
22. Brierley JD, Gospodarowich MK, Wittekind C, editors. TNM classification of Malignant Tumours. 8<sup>th</sup> ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 233 p.
23. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27:481-3.
24. DeLellis RA, Lloyd R, Heitz Ph, Eng Ch, editors. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 3<sup>rd</sup> edition. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004. 320 p.
25. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Ito M, Rosai J, Sidorov Yu, Thomas GA. Guest Editorial: Two proposal regarding the terminology of thyroid tumors. *Intern J Surgical Pathology*. 2000;8:181-3.
26. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle MR, Gosselin RA. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27:512-7.
27. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7<sup>th</sup> ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 320 p.

**Изменения в патологической диагностике опухолей щитовидной железы после внедрения в практику 4-го издания Гистологической классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ и 8-го издания классификации TNM, которые могут влиять на тактику хирургического лечения**

**Т.И. Богданова, Л.Ю. Зурнаджи, А.Е. Коваленко, М.Ю. Болгов, С.В. Чернишев, М.Д. Тронько**

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Освещены новые патологические диагнозы инкапсулированных опухолей щитовидной железы согласно 4-му изданию Гистологической классификации ВОЗ (WDTUMP, FTUMP, WDCaNOS, NIFTP), которые должны учитываться не только патологами, но и эндокринными хирургами Украины, так как могут привести к изменениям в тактике хирургического лечения. Рассмотрены новые требования к отнесению карциномы щитовидной железы к pT3 категории в соответствии с 8-м изданием TNM классификации. На примере собственных данных продемонстрирована возможная частота новых патологических диагнозов и изменений в категории pT по новой TNM классификации.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, карцинома, аденома, инвазия, гистологическая классификация, TNM классификация.

**Changes in the pathological diagnoses of thyroid tumors after the introduction into practice of the 4<sup>th</sup> edition of the Histological classification of tumors of the endocrine organs of WHO, and the 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification, which can influence the tactics of surgical treatment**

**T.I. Bogdanova, L. Yu. Zurnadzhi, A.E. Kovalenko, M.Yu. Bolgov, S.V. Chernishev, M.D. Tronko**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** New pathological diagnoses of encapsulated thyroid tumors are described in accordance with the 4<sup>th</sup> edition of WHO Histology classification (WDTUMP, FTUMP, WDCaNOS, NIFTP), which should be taken into account not only by pathologists, but also by endocrine surgeons of Ukraine, as they can lead to changes in the tactics of surgical treatment. New requirements for the pT3 category of thyroid carcinoma are considered in accordance with the 8<sup>th</sup> edition of the TNM Classification. Using the examples of own data, the possible frequency of new pathological diagnoses and changes in the pT category of the new TNM Classification was demonstrated

**Keywords:** thyroid gland, carcinoma, adenoma, invasion, histological classification, TNM classification.

# Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение II. Эндотелиальная дисфункция как основное патогенетическое звено сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа

А.И. Гоженко,  
А.С. Кузнецова,  
Е.С. Кузнецова,  
Т.Н. Быць

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины»

**Резюме. Цель работы** — комплексный анализ механизмов окислительного и митохондриального стресса в сочетании как основного механизма патогенеза эндотелиальной дисфункции (ЭД) при сахарном диабете, а также анализ механизмов повреждения и восстановления целостности эндотелиального слоя на основании собственных данных и данных зарубежной и отечественной литературы за последние несколько лет.

**Материалы и методы.** Обследованы 56 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), осложненным диабетической нефропатией (ДН). Проведена оценка данных развития ДН у пациентов с СД2 на фоне хронической гипергликемии. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют, что альбуминурия, которая является ранним маркером поражения почек, не всегда проявляется на ранних стадиях ДН. Анализируя данные пациентов в дальнейшем и исследовав функциональный почечный резерв, мы доказали, что в ходе патологического процесса в почках развиваются адаптационные механизмы в виде поддержания скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с последующим снижением СКФ вплоть до 30 мл/мин, что в ряде случаев может носить адаптационный характер, препятствуя потерям таких жизненно важных для организма соединений, как белок и электролиты.

**Выводы.** ЭД является основным патогенетическим звеном сосудистых осложнений СД. Наряду с выявлением

\* Адреса для листування (Correspondence): ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», вул. Канатна, 92, м. Одеса, 65039, Україна. E-mail: gozhenko@mail.ru

## Лекції

и коррекцией механизмов ЭД при СД, чрезвычайно важным является изучение механизмов регуляции эндотелия и, особенно, роли эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), которые во многом определяют исходы ЭД и характер сосудистых нарушений при СД.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, эндотелиальные прогениторные клетки, окислительный стресс, свободные радикалы.

В структуре смертности больных сахарным диабетом (СД) основное место занимают инфаркт миокарда (55%) и инсульт (29%), что в 70 раз превышает показатели смертности от микрососудистых осложнений и диабетической комы (1-4%) [1, 2]. Согласно современной гипотезе сосудистых осложнений, первичное повреждение начинается на уровне эндотелия сосудов, поэтому эндотелиальная дисфункция (ЭД), ассоциированная с окислительным стрессом (ОС), рассматривается как ранний предиктор кардиоваскулярных заболеваний [3].

Активизация процессов перекисного окисления липидов играет важную роль в повреждении эндотелия сосудов при СД [3, 4, 6]. Более того, окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, запускает механизмы повреждения  $\beta$ -клеток и тем самым усугубляет прогрессирование СД [7, 8].

При ОС образуются свободные радикалы (СР) — молекулы, имеющие на внешней орбите неспаренный электрон, что придает им повышенную реакционную способность. СР стремятся получить второй электрон от других молекул, приводя тем самым к нарушению их структуры и функции [8]. СР представляют собой гетерогенную группу, но наибольшее их количество относится к соединениям реактивного кислорода. Окисление глюкозы приводит к образованию частиц активного кислорода (ROS): супероксида ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), гидропероксида ( $\bullet\text{HRO}_2^-$ ), гидроксила радикала ( $\bullet\text{OH}$ ), пероксида радикала ( $\bullet\text{RO}_2$ ). Также образуются частицы активного азота: окись азота ( $\bullet\text{NO}$ ), азотный диоксид ( $\bullet\text{NO}_2$ ), пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ).

Повышенное количество активных форм кислорода (особенно супероксида аниона) вызывает нарушение синтеза и активности оксида азота — главного антиатерогенного вещества эндотелия. Супероксид анион соединяет

ся с NO, образуя сильный оксидант — пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), в результате чего оксид азота теряет свою биологическую активность и антипролиферативные свойства. [10]. Пероксинитрит повреждает клетки путем нитрирования белков. Нитрирование подавляет работу калиевых каналов, ответственных за вазорелаксацию. Также пероксинитрит способен повреждать ДНК. Повреждение ДНК — обязательный стимул для активации нуклеарного фермента поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP) [11]. Эта полимераза истощает внутриклеточную концентрацию  $\text{NAD}^+$ , понижая уровень гликолиза, замедляя транспорт электронов и образование АТФ, блокирует активность глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы GAPDH, что приводит к ЭД и развитию диабетических сосудистых осложнений. Также на фоне окислительного стресса снижается синтез оксида азота в результате разобщения eNOS. В физиологических условиях eNOS существует в виде димера и продуцирует NO. Для синтеза оксида азота необходимо действие кофактора — тетрагидробиоптерина  $\text{BH}_4$ , при недостатке этого вещества действие фермента смещается в сторону синтеза супероксида.

Пероксинитрит окисляет тетрагидробиоптерин, что приводит к разобщению eNOS и продуцированию супероксида аниона вместо оксида азота. Избыточное образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует окисление ЛПНП. Считается, что липопротеины, подвергшиеся гликоксидации, приобретают более высокий атерогенный потенциал. Перекисно модифицированные ЛПНП могут в силу своей токсичности повреждать эндотелиальный покров артерий и накапливаться в субэндотелиальном пространстве. Атерогенные ЛПНП в субэндотелиальном пространстве приобретают способность стимулировать секрецию биологически активных соединений (факторов роста, хемо-

токсинам, митогенам), которые стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию и синтез соединительной ткани. Необходимо подчеркнуть, что перекисно модифицированные ЛПНП инактивируют и задерживают образование NO [12], способны изменять структуру ДНК и оказывать цитотоксическое действие, вследствие чего нарушаются регенеративно-пролиферативные процессы в эндотелиальных клетках и формируется проатерогенное состояние. В результате действия ROS индуцируется экспрессия молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1. Это приводит к адгезии моноцитов, лимфоцитов к эндотелиальной стенке и к облегчению проникновения переполненных липидами моноцитов, липидов, тромбоцитов в субэндотелиальное пространство. Происходят аккумуляция липидов в сосудистой стенке, пролиферация и миграция в интиму артерий гладкомышечных клеток и усиление продукции ими коллагена и эластина, развитие микроагрегатов тромбоцитов, что в конечном итоге и приводит к развитию атеросклероза и тромбоза.

В условиях СД образование активных форм кислорода обусловлено множеством процессов. Во-первых, активация полиолового пути окисления глюкозы приводит к истощению NADPH, что, в свою очередь, снижает активность глутатиона — важного антиоксиданта [13].

Повышенное количество диацилглицерола активирует протеинкиназу C (PKC). Далее под действием PKC, а также инсулина и ангиотензина II индуцируется фермент, образующий супероксид NADPH оксидазы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [14]. Активация NADPH оксидазы, как известно, является одним из самых важных источников ROS [15].

Наряду с этим, образование конечных продуктов гликирования (AGEs) приводит непосредственно к продукции ROS или через рецептор AGEs (RAGEs) [16, 17].

Дыхательная цепь митохондрий также является важным местом гиперпродукции ROS. В нормальных условиях практически весь кислород используется в митохондриях для синтеза АТФ, и только 1-2% преобразуется в супероксид анион в физиологических дозах, участвуя в эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на напряжение сдвига, а также

в передаче межклеточных сигналов через продукцию ROS [18, 19]. В условиях СД это соотношение смещается в сторону синтеза супероксида [20, 21]. Образование новой митохондрии (биогенез) регулируется пероксисомальным активатором рецептора PGC-1 $\alpha$  и ядерным дыхательным фактором NRF-1. Важно, что этот процесс зависит от eNOS и биоактивности NO [22].

В течение своего короткого жизненного цикла митохондрия претерпевает определенные изменения: за фазой слияния с образованием сетей следует фаза деления с образованием мелких отдельных митохондрий. Баланс между этими процессами называется динамикой митохондрии. К концу жизненного цикла митохондрии от нее путем почкования отделяется дисфункциональная дочерняя митохондрия, которая содержит поврежденные клеточные элементы, затем эта митохондрия ликвидируется из клетки путем аутофагоцитоза. Таким образом, расщепление (почкование) можно рассматривать как адаптивный процесс, который подготавливает к удалению поврежденные компоненты митохондрии. В патологическом состоянии происходит сдвиг в сторону расщепления митохондрии и ингибции аутофагоцитоза, что приводит к уменьшению митохондриальных сетей и накоплению дисфункциональных митохондрий в клетке. Эти дисфункциональные митохондрии имеют свойство образовывать повышенное количество активных форм кислорода и способствуют нарушению образования АТФ [23].

При СД нарушается биогенез митохондрий, снижается их масса и увеличивается количество дисфункциональных митохондрий, нарушается аутофагоцитоз, все это приводит к нарушению функции митохондрий. Снижение окисления свободных жирных кислот в митохондриях и/или уменьшение митохондриальной массы может способствовать повышению концентрации диацилглицерола DAG и активации PKC со всеми вытекающими из этого последствиями [23].

Повышенное количество СР, продуцируемых митохондриями, повреждает митохондриальную ДНК, что усиливает митохондриальную дисфункцию. В последних научных исследованиях продемонстрирована связь

## Лекції

между ЭД, нарушенным митохондриальным биогенезом и усилением продукции свободных радикалов в артериолах пациентов с СД в сравнении со здоровыми [25].

Интересно отметить, что не только постоянная гипергликемия способствует формированию окислительного стресса и ЭД. Более губительными являются колебания уровня глюкозы, отмечаемые у пациентов с СД. Проведено исследование культуры эндотелиальных клеток пуповинной вены. После инкубации в растворе глюкозы 20 ммоль/л уровни нитротирозина (маркера окислительного стресса), молекул межклеточной адгезии ICAM-1, внутрисосудистой адгезии VCAM-1, E-селектина, интерлейкина-6 и 8-гидроксидеооксигуанозина (маркера окислительного повреждения ДНК) были повышены по сравнению с инкубацией раствором 5 ммоль/л глюкозы. Более того, переменное увеличение гликемии с 5 ммоль/л до 20 ммоль/л привело к значительно большему увеличению этих показателей. Кроме того, непостоянная гипергликемия повышает уровень клеточного апоптоза и стимулирует экспрессию каспазы-3 (проапоптотического протеина), который уменьшает уровень bcl-2 (антиапоптотического протеина). Эти эффекты были ликвидированы добавлением супероксиддисмутазы или ингибитора митохондриального транспорта электронов [26].

При СД процессы восстановления целостности эндотелиального слоя также нарушены. Это происходит за счет уменьшения количества эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и ухудшения их функций [27]. Таким образом, можно предположить, что ЭПК являются одним из факторов инициации и прогрессирования осложнений СД [28].

При СД хроническая гипергликемия инициирует ряд патофизиологических механизмов, негативно влияющих практически на все этапы жизни клеток и их мобилизацию из КМ в ответ на стимулирующие факторы (рис.).

Кроме того, наличие хронической гипергликемии негативно влияет на характеристики клеток. Так, культивирование циркулирующих клеток-предшественниц в условиях высокой концентрации глюкозы приводило к снижению их количества, выживаемости, нарушению функциональной и миграционной активности [30]. Развивающееся при СД хро-



**Рис.** Механизмы снижения количества и нарушения функции ЭПК при СД.

ническое субклиническое воспаление оказывает негативное влияние на ЭПК. Существует обратная корреляционная связь между маркерами воспаления и уровнем ЭПК.

В исследовании *in vitro* обнаружено негативное влияние С-реактивного белка на функцию ЭПК. Окислительный стресс, приводящий к накоплению реактивных форм кислорода и снижению биодоступности NO, нарушает миграцию ЭПК в зону повреждения или ишемии. Кроме того, инсулинорезистентность, лежащая в основе развития СД2, приводит к инактивации PI3K/Akt/eNOS пути. Вследствие этого нарушается освобождение NO и мобилизация ЭПК. Вместе с тем одним из основных механизмов нарушения мобилизации и снижения количества ЭПК является развитие микроангиопатии и автономной нейропатии КМ. Данные механизмы приводят к снижению пула ЭПК, нарушению мобилизации, миграции и дифференцировке, ускоренному старению клеток, что приводит к нарушению репарации эндотелия и неоваскулогенеза [31].

В ходе ряда исследований установлено, что у пациентов с СД уменьшается количество и нарушается функция ЭПК. Считается, что это приводит к ухудшению стабильности и целостности сосудистого эндотелия, что, в свою очередь, способствует дебюту или прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений. Уменьшение численности пула CD34+ прогениторных клеток (предшественников всех субпопуляций прогениторных клеток) происходит на ранней стадии развития СД 2-го типа (СД2), а также может наблюдаться у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [33]. Истощение пула ЭПК в течение продолжительного времени провоцирует прогрессирование осложнений СД. Показано,

что уменьшение количества ЭПК и значительное нарушение их функций наблюдается в группе больных СД2: была выявлена обратная корреляция количества ЭПК с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) [34].

Связь между гипергликемией и активацией, а также ранним нарушением функции данных клеток подтверждена и исследованиями при СД 1-го типа (СД1) [35]. Снижение количества CD34+KDR+ наблюдалось у детей с СД1, однако достижение оптимальных значений гликемии, снижение уровня HbA1c приводило к повышению количества ЭПК в течение года. В другом исследовании показано влияние степени компенсации углеводного обмена на количество прогениторных клеток. Так, наиболее выраженное снижение количества CD34+ клеток отмечалось у больных с уровнем HbA1c  $9,5 \pm 1,8\%$ , в то время как у лиц с уровнем HbA1c  $6,8 \pm 0,3\%$  наблюдалось значимое повышение количества клеток по сравнению с группой контроля и больными без СД [35]. Данное исследование подтверждает предположение о негативном влиянии гипергликемии на количество прогениторных клеток. Кроме того, снижение количества и нарушение функции ЭПК наблюдалось при длительном течении СД, наличии микро- [37, 38] и макрососудистых осложнений [39].

**Диабетическая нефропатия.** На фоне хронической декомпенсации углеводного обмена в виде гипергликемии, что лабораторно отражается уровнем HbA1c  $>7,5\%$ , нередко развивается диабетическая нефропатия, при которой ведущее место принадлежит поражению сосудов, и лабораторно она проявляется в виде снижения скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии (табл. 1).

В группе контроля с ИМТ от  $18,8 \text{ кг/м}^2$  до  $28,4 \text{ кг/м}^2$  в 71,4% случаев и в 28,6% случаев

у пациентов с ИМТ до  $36,5 \text{ кг/м}^2$  уровень креатинина в крови не превышал  $93 \text{ мкмоль/л}$ , при этом СКФ составляла в 71,4% случаев от 61 мл/мин до 88 мл/мин, а в 28,6% — от 91 мл/мин до 113 мл/мин. Экскреция альбумина с мочой варьировала от  $0,015 \text{ г/л}$  до  $0,2 \text{ г/л}$ .

У пациентов с СД2 можно обнаружить тенденцию к нарастанию альбуминурии, особенно выраженную при снижении СКФ ниже 60 мл/мин: так, при ДН I стадии альбуминурия варьировала в пределах  $0,01-0,03 \text{ г/л}$ , при ДН II стадии составляла не более  $0,02 \text{ г/л}$ , при ДН IIIa стадии находилась в пределах  $0,02-0,08 \text{ г/л}$ , а при ДН IIIб стадии достигала  $1,3 \text{ г/л}$ .

Таким образом, в условиях хронической гипергликемии развивается диабетическая нефропатия, а у больных СД2 альбуминурия, хоть и считающаяся ранним маркером поражения почек, не всегда проявляется на ранних стадиях ДН. Анализируя данные этих пациентов в дальнейшем, исследовав функциональный почечный резерв, мы доказали, что в ходе патологического процесса в почках развиваются адаптационные механизмы в виде регуляции СКФ, и снижение СКФ вплоть до 30 мл/мин в ряде случаев может носить адаптационный характер, что препятствует потерям таких жизненно важных для организма соединений, как белок и электролиты [39].

Количество ЭПК снижается у пациентов с хронической почечной недостаточностью [40]. Следует отметить, что эритропоэтин (ЭПО) и асимметричный диметиларгинин (АДМА) играют важную роль в развитии нарушения мобилизации и функции ЭПК при ДН. АДМА накапливается у больных с ХБП и является эндогенным ингибитором eNOS. Таким образом, в ответ на снижение биодо-

**Таблица 1.** Развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне хронической гипергликемии

Стадия ДН	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Дата постановки диагноза СД, год	HbA1c, %	Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	СКФ, мл/мин	Альбуминурия, г/л
I	$28,8 \pm 2,3^*$	2006±3	$8,6 \pm 1,2$	$79,3 \pm 4,7^*$	$95 \pm 1,9^*$	$0,02 \pm 0,002$
II	$31,9 \pm 2,9^*$	1999±6	$9,1 \pm 1$	$84 \pm 5,9^*$	$72 \pm 4,5^*$	$0,02 \pm 0,001$
III a	$30,5 \pm 3,3^*$	2000±5	$9 \pm 1$	$102 \pm 8,1^*$	$55,7 \pm 2,49^*$	$0,024 \pm 0,009$
III б	$30,7 \pm 5,4^*$	1996±6	$9,3 \pm 1,2$	$118 \pm 14$	$41,3 \pm 2,26^*$	$0,14 \pm 0,04$
Контроль	$26,9 \pm 3,4$			$86 \pm 4,4$	$82 \pm 8,4$	$0,015 \pm 0,003$

Примечание: \* — достоверные различия с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

## Лекції

ступности NO отмечается нарушение мобилизации и функции ЭПК [43]. С другой стороны, ЭПО является мощным эндогенным стимулятором мобилизации ЭПК посредством активации PI3K/Akt пути [44]. Действительно, у пациентов с почечной анемией отмечается неадекватная выработка ЭПО почками, что, в свою очередь, приводит к нарушению мобилизации ЭПК, снижению количества и нарушению их функции [40, 44]. При назначении рекомбинантного человеческого ЭПО наблюдается увеличение количества функционально активных ЭПК [44]. Следует отметить, что при трансплантации почки восстанавливается пул ЭПК с ангиогенным потенциалом [45].

Изменение количества ЭПК наблюдается уже при начальных стадиях ДН. В исследовании уровня циркулирующих клеток CD34+ у больных СД2 с нормо- и микроальбуминурией (МАУ) показано, что у больных с низким количеством CD34+ клеток экскреция альбумина была выше и еще более значительно повышалась через 12 мес. У пациентов с большим количеством CD34+ клеток экскреция альбумина не изменилась в течение 12 мес. Исследователи пришли к выводу, что циркулирующие CD34+ клетки участвуют в прогрессировании ДН, и данный показатель можно использовать в качестве прогностического маркера ДН [46].

В другом исследовании также показано, что количество циркулирующих CD34+ и CD34+CD133+ клеток ниже у пациентов с МАУ по сравнению с пациентами без МАУ. При анализе культуры обнаружено нарушение функциональных свойств клеток в группе больных с МАУ [37].

**Диабетическая ретинопатия.** В развитии пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР) ведущую роль играет активация неадекватного ангиогенеза сосудов сетчатки глаза. Показано [47], что у больных с пролиферативной ДР наблюдается высокая концентрация мощного ангиогена SDF-1 $\alpha$  в витреоретинальной жидкости, а инъекции в стекловидное тело антител, блокирующих SDF-1 $\alpha$ , предотвращали развитие неоваскуляризации сетчатки в экспериментальных моделях. Результаты показали, что SDF-1 $\alpha$  играет важную роль в развитии пролиферативной ДР и может быть мишенью для лечения. Как было сказано

выше, снижение количества ЭПК и подавление ангиогенеза наблюдаются при макроангиопатиях, в то время как при пролиферативной ДР наблюдается обратная ситуация (табл. 2).

Такое явление было названо «диабетическим ангиогенным парадоксом». С одной стороны, снижение количества ЭПК в периферической крови способствует развитию макрососудистых осложнений, а с другой — избыток ЭПК может быть вовлечен в патологический неоангиогенез и развитие пролиферативной ретинопатии.

Одно из исследований было посвящено изучению количества циркулирующих прогениторных клеток у больных СД с наличием пролиферативной ДР и заболеванием периферических артерий (ЗПА). Результаты показали, что у больных с ДР, но без ЗПА отмечалась высокая концентрация CD34+KDR+ клеток. В то же время у больных с ЗПА, но без ДР

**Таблица 2.** Представления о роли клеток различного фенотипа при диабетических осложнениях

Осложнение СД	Фенотип клеток	Представления
Микроангиопатии	CD34+ CD34+ KDR+	Снижение количества при заболевании периферических артерий. Прогрессирующее снижение количества клеток параллельно развитию атеросклероза сонных артерий и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также атеросклероза коронарных артерий.
Кардиомиопатии	CD34+	Снижение у пациентов с СД2 и дисфункцией левого желудочка без ИБС.
Нефропатии	CD34+ CD34+ CD133+	Снижение количества клеток коррелирует с наличием МАУ и прогнозирует прогрессирование МАУ. Снижение количества клеток и нарушение их функции коррелирует с наличием МАУ.
Ретинопатии (при отсутствии макроангиопатии)	CD34+ CD133+ KDR+ CD34+ CD45-	Снижение количества клеток при непролиферативной ДР и увеличение при пролиферативной ДР. Увеличение количества клеток при пролиферативной ДР.

концентрация CD34+KDR+ клеток оказалась низкой. При анализе культуры клеток было обнаружено, что ЭПК у больных с ДР без ЗПА обладают повышенным клоногенным потенциалом по сравнению с больными с ЗПА без ДР [48]. Аналогичные результаты показали, что больные СД1 с пролиферативной ДР ЭПК имели больший клоногенный потенциал [49]. Другие исследования также показывают повышенное количество циркулирующих прогениторных клеток у пациентов с пролиферативной ДР [50].

**Костный мозг.** Молекулярные механизмы активации прогениторных клеток при СД сложны и разнообразны, особенно учитывая широкую гетерогенность культур ЭПК. Заслуживает внимания факт, что в последнее время изучение причин уменьшения количества CD34+ клеток и ЭПК при СД ведет к пониманию того, что наличие СД в значительной степени изменяет структуру и функции КМ. В экспериментальных моделях СД на крысах была обнаружена низкая мобилизация прогениторных клеток из КМ в ответ на ишемию тканей и действие Г-КСФ [51]. Снижение ответа на Г-КСФ индуцированную мобилизацию клеток при СД подтверждено в исследованиях на мышах [52]. Пациенты с СД также невосприимчивы к действию Г-КСФ, который не в состоянии мобилизовать CD34+ клетки и ЭПК [53]. Вероятно, это связано с глубокой перестройкой, которая происходит в микросреде КМ при СД. В действительности СД характеризуется наличием микроангиопатии КМ, перестройкой ниши стволовых клеток, уменьшением кроветворной ткани за счет жировой дегенерации КМ и разрежения микрососудов. Кроме того, выявлено нарушение мобилизации прогениторных клеток из КМ вследствие автономной нейропатии в КМ у крыс [54]. Последние научные данные не только объясняют механизм нарушения регенерации сосудов клетками КМ, но и определяют КМ как очаг развития диабетической микроангиопатии и автономной нейропатии, что проявляется формированием осложнений в органах-мишенях. В настоящее время терапевтическая стратегия состоит в восстановлении структуры КМ и активизации его эндогенных регенеративных клеток, которые являются мишенью воздействия, с целью снижения скорости развития осложнений СД [55].

Таким образом, ЭД является основным патогенетическим звеном сосудистых осложнений СД. Наряду с выявлением и коррекцией механизмов ЭД при СД, чрезвычайно важным представляется изучение механизмов регуляции эндотелия и, особенно, роли ЭПК, которые во многом определяют исход ЭД и характер сосудистых нарушений при СД.

### Список использованной литературы

1. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine*. 2003;20(9):693-702.
2. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 (3160):7.
3. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Nov 27;104(22):2673-8.
4. Иванова ОВ, Соболева ГН, Карпов ЮА. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. *Тер архив*. 1997;6:75-8. (Ivanova OV, Sobolev GN, Karpov YuA. Endothelial dysfunction is an important stage in the development of atherosclerotic vascular lesions. *Ter arkhiv*. 1997;6:75-8).
5. Лобанок ЛМ, Лукша ЛС. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты. *Медицинские новости*. 1999;4:21-9. (Lobanok LM, Luksha LS. Functional role of the vascular endothelium: pathophysiological and clinical aspects. *Meditsinskiye novosti*. 1999;4:21-9).
6. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20.
7. Prentki M, Nolan CJ. Islet  $\beta$  cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116 (7):1802-12.
8. Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002;143(2):339-42.
9. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). Москва: Медицина. 2005. (Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Treatment of diabetes and its complications (a guide for doctors)). Moscow: Meditsina. 2005).
10. Cines DB, Pollalc ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998 May 15;91(10):3527-61.
11. Garcia Soriano F, Virág L, Jagtap P, Szabó E, Mabley JG, Liaudet L, et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly (ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med*. 2001 Jan;7(1):108-13.
12. Chin J, Azhar S, Hoffman B. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest*. 1992;89:10-8.
13. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J*. 1999 Jan;13(1):23-30.
14. Ramana KV, Friedrich B, Tammali R, West MB, Bhatnagar A, Srivastava SK. Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*. 2005 Mar;54(3):818-29.
15. Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am J Physiol*. 1994 Jun;266(6 Pt 2): H2568-72.
16. Hi Bahl Lee, Hunjoo Ha, George L King. Reactive oxygen species and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Aug;14 Suppl 2:9-10.
17. Kisliger T, Fu C, Huber B, Qu W, Taguchi A, Du Yan S, et al. N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell

## Лекції

- signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem*. 1999 Oct 29;274(44):31740-9.
18. Duchon MR. Roles of mitochondria in health and disease. *Diabetes*. 2004 Feb;53 Suppl 1: S96-102.
  19. Darley-Usmar V. The powerhouse takes control of the cell; the role of mitochondria in signal transduction. *Free Radic Biol Med*. 2004 Sep 15;37(6):753-4.
  20. Ramachandran A, Levenon AL, Brookes PS, Ceaser E, Shiva S, Barone MC, et al. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. *Free Radic Biol Med*. 2002 Dec 1;33(11):1465-74.
  21. Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, Green K, Lambert AJ, Miwa S, et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic Biol Med*. 2004 Sep 15;37(6):755-67.
  22. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science*. 2003 Feb 7;299(5608):896-9.
  23. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005 Jan 21;307(5708):384-7.
  24. Аметов АС, Соловьева ОЛ. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. *PMЖ*. 2011;27:1694. (Ametov AS, Solov'yeva OL. Cardiovascular complications in diabetes mellitus: pathogenesis and ways of correction. *RMZH*. 2011;27:1694).
  25. Widlansky ME, Vita JA, Wang J, Kizhakekuttu TJ, Arthur EIL, Gutterman DD. Mitochondrial membrane hyperpolarization and reduced mitochondrial mass characterize the arteriolar endothelium and mononuclear cells of humans with type 2 diabetes mellitus – in vivo and in vitro assessment of mitochondrial function. *Circulation*. 2009;120:1107.
  26. Piconi L, Quagliario L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006 May-Jun;22(3):198-203.
  27. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(5):1305-13.
  28. Мичурова МС, Калашников ВЮ, Смирнова ОМ, Кононенко ИВ, Иванова ОН. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2015;1:24-32 (Michurova MS, Kalashnikov VYu, Smirnova OM, Kononenko IV, Ivanova ON. The role of endothelial progenitor cells in the development of complications of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2015;1:24-32).
  29. Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87.
  30. Kränkel N, Adams V, Linke A, Gielen S, Erbs S, Lenk K, et al. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Apr;25(4):698-703.
  31. Yiu KH, Tse HF. Specific role of impaired glucose metabolism and diabetes mellitus in endothelial progenitor cell characteristics and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jun;34(6):1136-43.
  32. Fadini GP. An underlying principle for the study of circulating progenitor cells in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2008 Jul;51(7):1091-4.
  33. Fadini GP, Pucci L, Vanacore R, Baesso I, Penno G, Balbarini A, et al. Glucose tolerance is negatively associated with circulating progenitor cell levels. *Diabetologia*. 2007 Oct;50(10):2156-63.
  34. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Kalka C, Gagne PJ, Jacobowitz GR, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation*. 2002 Nov 26;106(22):2781-6.
  35. Loomans CJ, de Koning EJ, Staal FJ, Rookmaaker MB, Verseyden C, de Boer HC, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jan;53(1):195-9.
  36. Кочегура ТН, Акоюян ЖА, Шаронов ГВ, Ефименко АЮ, Агеев ФТ, Овчинников АГ, и др. Влияние сопутствующего сахарного диабета 2 типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией. *Сахарный диабет*. 2011;3:36-43. (Kochegura TN, Akopyan ZhA, Sharonov GV, Efimenko AY, Ageev FT, Ovchinnikov AG, et al. The effect of concomitant type 2 diabetes on the number of circulating progenitor cells in patients with ischemic cardiomyopathy. *Sakharnyy diabet*. 2011;3:36-43).
  37. Dessapt C, Karalliedde J, Hernandez-Fuentes M, Prieto Martin P, Maltese G, Dattani N, et al. Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes care*. 2010 Apr;33(4):875-7.
  38. Brunner S, Scherthaner GH, Satler M, Elhenicky M, Hoellerl F, Schmid-Kubista KE, et al. Correlation of different circulating endothelial progenitor cells to stages of diabetic retinopathy: first in vivo data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jan;50(1):392-8.
  39. Кузнецова КС. Роль функционального ниркового резерву в патогенезі хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет I та II типу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 – «Патологічна фізіологія». Суми, 2016;20 с. (Kuznetsova KS. The role of functional renal reserve in the pathogenesis of chronic kidney disease in patients with type I and type II diabetes: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk: spets. 14.03.04 – «Patolohichna fiziologhiya». Sumy, 2016;20 p.).
  40. Fadini GP, Miorin M, Facco M, Bonamico S, Baesso I, Grego F, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 3;45(9):1449-57.
  41. Кузнецова ЕС, Кузнецова АС, Шухтин ВВ, Гоженко АИ. Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Український журнал нефрології і діалізу*. 2015;4(49):21-6 (Kuznetsova ES, Kuznetsova AS, Shukhtin VV, Gozhenko AI. Features of osmoregulatory renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukrains'kiy zhurnal nefrologii i dializu*. 2015;4(49): 21-6).
  42. Choi JH, Kim KL, Huh W, Kim B, Byun J, Suh W, et al. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jul;24(7):1246-52.
  43. Thum T, Tsikas D, Stein S, Schultheiss M, Eigenthaler M, Anker SD, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 1;46(9):1693-701.
  44. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood*. 2004 Feb 1;103(3):921-6.
  45. Herbrig K, Gebler K, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Foerster S, Wagner A, et al. Kidney transplantation substantially improves endothelial progenitor cell dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2006 Dec;6(12):2922-8.
  46. Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, et al. Decreased circulating CD34+ cells are associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabet Med*. 2009 Feb;26(2):171-3.
  47. Butler JM, Guthrie SM, Koc M, Afzal A, Caballero S, Brooks HL, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest*. 2005 Jan;115(1):86-93.
  48. Fadini GP, Sartore S, Baesso I, Lenzi M, Agostini C, Tiengo A, et al. Endothelial progenitor cells and the diabetic paradox. *Diabetes Care*. 2006; 29:714-6.
  49. Asnagli V, Lattanzio R, Mazzolari G, Pastore MR, Ramoni A, Maestroni A, et al. Increased clonogenic potential of circulating endothelial progenitor cells in patients with type 1 diabetes and proliferative retinopathy. *Diabetologia*. 2006;49(5):1109-11.
  50. Tan K, Lessieur E, Cutler A, Nerone P, Vasanthi A, Asosingh K, et al. Impaired function of circulating CD34 (+) CD45(-) cells in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 2010 Aug;91(2):229-37.
  51. Fadini GP. Is bone marrow another target of diabetic complications. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):457-63.
  52. Ferraro F, Lympieri S, Méndez-Ferrer S, Saez B, Spencer JA, Yeap BY, et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med*. 2011 Oct 12;3(104):104ra101.

53. Fadini GP, Albiero M, Vigili de Kreutzenberg S, Boscaro E, Cappellari R, et al. Diabetes impairs stem cell and proangiogenic cell mobilization in humans. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):943-9.
54. Fadini GP, Ferraro F, Quaini F, Asahara T, Madeddu P. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2014 Aug;3(8):949-57.
55. Fadini GP. A reappraisal of the role of circulating (progenitor) cells in the pathobiology of diabetic complications. *Diabetologia*. 2014 Jan;57(1):4-15.

(Надійшла до редакції 13.06.2017 р.)

## Ендотеліальна дисфункція в патогенезі ускладнень цукрового діабету. Повідомлення II. Ендотеліальна дисфункція як основна патогенетична ланка судинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу

**A.I. Гоженко, Г.С. Кузнецова, К.С. Кузнецова, Т.М. Биць**

ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

**Резюме. Мета роботи** — комплексний аналіз механізмів окисного та мітохондріального стресу в поєднанні як основного механізму патогенезу ендотеліальної дисфункції (ЕД) за цукрового діабету, а також аналіз механізмів пошкодження та відновлення цілісності ендотеліального шару на підставі власних даних і даних зарубіжної та вітчизняної літератури за останні кілька років. **Матеріали та методи.** Обстежено 56 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), ускладненим діабетичною нефропатією (ДН). Проведено комплексну оцінку даних розвитку ДН у пацієнтів із ЦД2 на тлі хронічної гіперглікемії. **Результати.** Отримані дані свідчать, що альбумінурія, яка є раннім маркером ураження нирок, не завжди виявляється на ранніх стадіях ДН. Аналізуючи дані пацієнтів у подальшому та дослідивши функціональний нирковий резерв, ми довели, що в ході патологічного процесу в нирках розвиваються адаптаційні механізми у вигляді підтримки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) із подальшим зниженням ШКФ аж до 30 мл/хв, що в низці випадків може носити адаптаційний характер, перешкоджаючи втраті таких життєво важливих для організму сполук, як білок та електроліти. **Висновки.** ЕД є основною патогенетичною ланкою судинних ускладнень ЦД. Поряд із виявленням і корекцією механізмів ЕД за ЦД, надзвичайно важливим є вивчення меха-

нізмів регуляції ендотелію та, надто, ролі ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК), які багато в чому визначають результати ЕД і характер судинних порушень за ЦД.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, ендотеліальні прогеніторні клітини, окисний стрес, вільні радикали.

## Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message II. Endothelial dysfunction as the main pathogenetic link of vascular complications of type 2 diabetes

**A.I. Gozhenko, H.S. Kuznetsova, K.S. Kuznetsova, T.N. Byts**

State Enterprise «Ukrainian Scientific Research Institute for Transport Medicine Ministry of Health of Ukraine»

**The aim** is a complex analysis of mechanisms of oxidative and mitochondrial stress as main mechanism of endothelial dysfunction (ED) pathogenesis in diabetes mellitus (DM), and also an analysis of damage and restoration mechanisms of the endothelial layer integrity on the basis of its own data and the data of foreign and domestic literature in the last few years. **Materials and methods.** 56 patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy (DN) were examined. The data of DN's development in patients with type 2 diabetes and chronic hyperglycemia were assessed. **Results.** The obtained data showed that albuminuria, which is an early marker of renal disease is not always turned out in the early stages of DN. Analyzing data of these patients in the future and examining the functional renal reserve we proved that, the adaptation renal mechanisms are developed as supporting the velocity of glomerular filtration with subsequent its reduction up to 30 ml/min, which in some cases can have adaptive character, preventing the loss of such vital body compounds as protein and electrolytes. **Conclusions.** ED is the main pathogenetic link of vascular complications of diabetes mellitus. Along with the identification and correction of ED mechanisms in DM, it is extremely important to study the mechanisms of endothelial regulation and especially the role of endothelial progenitor cells, which largely determine the outcome of ED and character of vascular disorders in DM.

**Keywords:** endothelial dysfunction, diabetes mellitus, endothelial progenitor cells, oxidative stress, free radicals.

# До історії кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**П.М. Боднар,  
Ю.І. Комісаренко,  
Г.П. Михальчишин**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Національному медичному університету імені О.О. Богомольця наразі вже 175 років. Упродовж своєї тривалої та солідної історії він змінював свою назву, наповнювався новим змістом. З медичного факультету Університету св. Володимира перетворився на медичний інститут, а в наш час став університетом. Перші 10 кафедр, з яких складався медичний факультет Університету св. Володимира, з роками трансформувалися у 86 кафедр. Першим професором і деканом медичного факультету був В.О. Караваєв. Видатний хірург і педагог 50 років працював у Києві. За своє життя В.О. Караваєв виконав понад 16 000 операцій на черевній порожнині, офтальмологічні втручання, вперше 1842 року провів операцію на щитоподібній залозі.

Цю статтю присвячено 45-річному ювілею системного викладання ендокринології в НМУ ім. О.О. Богомольця, 25-річчю кафедри ендокринології та 50-річчю викладацької

діяльності проф. П.М. Боднара з відповідним аналізом нашої роботи. Завдяки бурхливому розвитку ендокринології як медико-біологічної науки та відповідно до потреб практичної охорони здоров'я 1978 року створилась можливість ввести її в навчальні плани як самостійну дисципліну.

Систематизоване викладання ендокринології розпочалось у нашому ВНЗ 1973 року при кафедрі шпитальної терапії № 2 за ініціативою проф. А.П. Пелешука. А 1978 року було створено загальноінститутський курс ендокринології, який очолив обраний за конкурсом його завідувач доктор медичних наук, доцент П.М. Боднар, асистентами стали кандидати мед. наук Р.М. Доніш і М.І. Булгак. Певну допомогу в навчально-методичній роботі надавали викладачі кафедри шпитальної терапії № 2 В.А. Горголь, Л.П. Мусієнко та А.С. Свінцицький.

Перші кроки співробітників курсу ендокринології було спрямовано на вдосконалення навчально-методичної роботи. Ми створили трьохтомний ілюстрований альбом зі світлинами ендокринних хворих та ілюстраціями

\* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця НАН України, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© П.М. Боднар, Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин

методів діагностики, діагностичні планшети з виписками з історій хвороб, світлинами хворих, лабораторними аналізами. На початку 1979 року видали «Методичні рекомендації з ендокринології для самостійної роботи студентів» (Київ, 1979, 124 с.) і рекомендації з курації ендокринного хворого (1978), які були нашими першими навчальними посібниками. Доповідь П.М. Боднара з організації навчально-методичної роботи у викладанні ендокринології було позитивно оцінено на засіданні Центральної методичної комісії інституту в січні 1979 р. Наш досвід з організації самостійної роботи студентів у вивченні ендокринології опубліковано в загальносоюзному журналі «Проблеми ендокринології» (1982 р.).

Вісімдесяті роки минулого сторіччя були надзвичайно активними. До нас приєдналися молоді випускники — відмінники навчання О.М. Приступюк, Д.В. Кирієнко, С.В. Ромашкан, які згодом стали кандидатами наук. Ми включились у розробку та обґрунтування методів ентеросорбції та лазерної терапії в лікуванні хворих на цукровий діабет, вивчали патогенез, діагностику атеросклерозу, ішемічної хвороби серця в таких хворих. Надто результативним було дослідження ролі глікованих протеїнів у цих процесах. Спільно з науковцями з Новосибірська ми опублікували монографію «Гликозилированные протеины» («Наука», 1989, 258 с.). На той час ми вже мали численні публікації в центральних всесоюзних журналах. На жаль, тоді не стояло питання публікації за кордоном. У нас були тісні творчі зв'язки з Всесоюзним кардіологічним науковим центром. Ми мали центральне планування наукових досліджень.

Завідувач загальноінститутського курсу ендокринології проф. П.М. Боднар проводив значну роботу з інтеграції викладання ендокринології в інституті, розвивав активну співпрацю з вищими медичними навчальними закладами України, надто з Вінницьким, Львівським, Івано-Франківським інститутами. У співпраці з Вінницьким медичним інститутом імені М.І. Пирогова, Київським Інститутом ендокринології та обміну речовин видано перший в Україні підручник з ендокринології (А.С. Єфімов, П.М. Боднар, Б.А. Зелінський. Эндокринология. К.: Вища школа, 1983, 327 с.), який мав статус всеоюз-

ного та отримав схвальні відгуки в періодичній медичній пресі.

Важливу роль у викладанні ендокринології відіграли підготовлені нами навчальні посібники. Особливе місце серед них посідає «Руководство к практическим занятиям по эндокринологии» П.Н. Боднара и Б.А. Зелинского (К.: Вища школа, 1989, 267 с.), який значно активізував пізнавальну діяльність студентів. Близько 20 навчальних посібників серії «сьогодні на завтра», як ми їх жартома називали, було видано друкарнею інституту. Особливою популярністю користувався посібник «Эндокринология» (Київ, 2003-2004, 132 с.) для іноземних студентів. Ним активно користувалися також вітчизняні студенти, що, мабуть, свідчить про можливу перспективу використання малоформатних підручників у навчальному процесі.

Загальноуніверситетський курс ендокринології 1992 року було об'єднано з кафедрою факультетської терапії. Цю кафедру очолив професор П.М. Боднар. Два роки потому, 1994 р., кафедру факультетської терапії № 2 було трансформовано в кафедру ендокринології. Її засновником і першим завідувачем став проф. П.М. Боднар. Доцентами кафедри ендокринології були Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин, О.М. Приступюк, О.В. Щербак, асистентами — М.І. Бобрик, Л.О. Кононенко. Це було ядро кафедри, яке на свої плечах винесло всі тяготи навчального процесу, наукової діяльності та лікувальної роботи.

Добру пам'ять по собі залишив доцент О.В. Щербак (1948-2007). Він опублікував 10 монографій, присвячених цукровому діабету, ожирінню, фармакотерапії, підручник, низку навчальних посібників, досконало вивчав патологію внутрішніх органів у хворих на цукровий діабет і представив докторську дисертацію в спецраду за цією проблемою. Натомість тяжка хвороба вирвала його з наших рядів.

Значний спадок залишив доцент О.М. Приступюк (1949-2016). Підкупала завжди його працьовитість і надійність у роботі. Надто важливими були заслуги в лікувальній роботі, діагностиці ендокринних захворювань. У цьому напрямку його досягнення були неперевершеними. Він був співавтором 11 підручників і 12 навчальних посібників.

## Актуальна інформація

Професор Боднар П.М. протягом 38 років керував викладанням ендокринології в нашому медичному університеті. Перші 14 років (1978-1992) він очолював загальноінститутський курс ендокринології, два роки – кафедру факультетської терапії № 2 з курсом ендокринології та ВПТ (1992-1994) і 22 роки – кафедру ендокринології (1994-2016).

Професор П.М. Боднар опублікував близько 500 наукових праць, у тому числі 14 підручників (10 з яких за його власною редакцією), понад 20 навчальних посібників, 6 монографій. Він брав активну участь у роботі конгресів і конференцій у нас і за кордоном. Під його керівництвом підготовлено 20 кандидатських і 6 докторських дисертацій.

Ю.І. Комісаренко починаючи з 1984 р. пройшла у нас шлях клінічного ординатора, старшого лаборанта, аспіранта, асистента, доцента. 2014 року успішно захистила докторську дисертацію на тему «Цукровий діабет у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом: особливості перебігу та роль вітаміну D<sub>3</sub>». Сьогодні вона доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ендокринології, є співавтором 11 підручників, 12 навчальних посібників, понад 200 наукових праць й успішно продовжує свою сімейну ендокринологічну традицію – дідуся, академіка В.П. Комісаренка та батька – члена-кореспондента НАМН України І.В. Комісаренка. Її дослідження вітаміну D<sub>3</sub> представлені на здобуття Державної премії України.

1989 року на кафедру приходять випускниця лікувального факультету Г.П. Михальчишин. Після проходження клінічної ординатури та аспірантури вона успішно захищає кандидатську дисертацію (1996), а з 2000-х років активно працює над темою докторської дисертації «Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет: патогенез, діагностика та лікування». Вона виявила патогенетичні розлади та обґрунтувала застосування мультіпробіотиків і сорбційної терапії у хворих на діабет і неалкогольну жирову хворобу печінки. Г.П. Михальчишин тривалий час займається методичною роботою на кафедрі. Розроблені нею програми, методичні матеріали отримали загальне визнання, ними користуються викладачі та студенти. Вона є співавтором 11 підручників і 12 навчальних посібників.

Пізніше на кафедрі поступає М.І. Бобрик (1994). Вона успішно пройшла магістратуру, аспірантуру, захистила кандидатську дисертацію з еходоплерографії дифузного токсичного зоба (2001). Сьогодні вона доцент кафедри, успішно читає лекції та проводить практичні заняття, є співавтором чотирьох навчальних посібників. З 1995 року успішно працює на кафедрі кандидат мед. наук В.М. Конах. Вона довела ефективність застосування препарату ербісол у хворих на автоімунний тиреоїдит, брала участь у підготовці двох навчальних посібників з ендокринології.

Останні 6 років на кафедрі працює Л.В. Шулярченко, учениця академіка А.С. Єфімова. Вона 2011 року захистила кандидатську дисертацію на тему «Коагуляційні порушення при цукровому діабеті типу 2 та методи їх корекції», сьогодні виконує обов'язки завуча кафедри. К.О. Шебалдова прийшла на кафедру після десятирічної роботи в практичній охороні здоров'я й успішно захистила кандидатської дисертації. Асистент Н.М. Кобиляк 2013 року успішно захистив кандидатську дисертацію з ультразвукової діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет. Сьогодні він успішно працює над темою докторської дисертації, став лауреатом премії Президента України для молодих вчених (2017), отримав визнання на Європейському конгресі з ендокринології в Португалії (2017). Диплом кандидата медичних наук 2017 року отримала К.О. Кондратюк. Вона активно пропагувала свої наукові здобутки за кордоном. Подано до офіційного захисту дисертації аспірантів Н.А. Марунчин і Л.О. Приступюка.

З 1995 року на кафедрі працює асистент Л.О. Кононенко, яка є яскравим представником династії лікарів, в її сім'ї – 12 лікарів різних фахів. За час роботи на кафедрі вона сформувалась як авторитетний лікар і здібний та винахідливий викладач, її практичними заняттями захоплюються студенти. Вона є співавтором п'яти навчальних посібників, виданих нашою кафедрою.

У цілому наукові дослідження кафедри ендокринології значно активізувались за останній період, збільшилася кількість публікацій і виступів на конгресах і конференціях за кордоном. Надто активно в цьому напрямку працюють проф. Ю.І. Комісаренко, доц.

Г.П. Михальчишин, асистенти Н.М. Кобиляк і К.О. Кондратюк. Приємно відзначити участь співробітників нашої кафедри Н.М. Кобиляк, Г.П. Михальчишин і П.М. Боднара у виданні міжнародної монографії «Probiotics in Children» (Red. By Manfredi, Gian Luigi de' Angelis, Publ. by Nova Science Publisher's 2016. — New York. — 349 p.).

Центральне місце в діяльності кафедри ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця завжди посідала навчально-методична робота. Близько 20 років ми виконували роль головної (опорної) кафедри та створили шість програм викладання ендокринології в Україні.

Понад 40 років студенти вищих медичних навчальних закладів України навчаються за нашими підручниками. У цілому за нашою участю видано 14 підручників з ендокринології українською, англійською та російською мовами, в т.ч. 10 із них — за редакцією заслуженого діяча науки і техніки України проф. П.М. Боднара. Президія Академії медичних наук України 2007 року присудила П.М. Боднару, Ю.І. Комісаренку, Г.П. Михальчишину і О.М. Приступюку премію в галузі «Клінічна медицина» за підручник «Ендокринологія». Важливо відзначити, що рік потому, 2008 року, Президія Національної академії наук України присудила М.Д. Троньку, П.М. Боднару та Ю.І. Комісаренку премію імені В.П. Комісаренка за серію наукових праць «Історія розвитку ендокринології в Україні».

Україномовні підручники виходили 2002, 2004, 2010, 2013, 2017 роками, англійськомовні — 2008, 2012, 2016, 2017 роками та російськомовні — 1983, 2007, 2016 роками. Навчальні посібники різної тематики виходили понад 20 разів. Найдосконалішим, на наш погляд, є четверте видання україномовного підручника (2017) із передмовою ректора Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова академіка НАМН України В.М. Мороза. У його виданні взяли участь 26 фахівців шести вищих медичних навчальних закладів і 4 інститутів НАМН України. Підручник видано за редакцією проф. П.М. Боднара та за участю викладачів нашої кафедри — Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко, О.М. Приступюка.

Крім того, кафедра опублікувала понад 50 статей з методики викладання ендокринології. Серед них виділяється «Особливості

викладання ендокринології на додипломному рівні» (П.М. Боднар, О.М. Приступюк, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко «Ендокринологія». 2012, т. 17, № 2). Оригінальним у ній є виділення алгоритму вивчення ендокринології, який передбачає етапи навчального процесу, їх методичне забезпечення та засоби контролю.

### Алгоритм вивчення ендокринології

Етап навчального процесу	Методичне забезпечення	Контроль
Передаудиторна підготовка	Підручники, посібники, медичні журнали, ресурси Інтернету	Робочий зошит самостійної роботи
Аудиторна підготовка	Методичні рекомендації з курації ендокринного хворого	Клінічний аналіз оглянутих хворих, програмований контроль кінцевого рівня знань. Модульний контроль
Позааудиторна підготовка	Індивідуальні творчі завдання	Публікації, участь у конкурсах, олімпіадах

Сьогодні методика викладання у вищій медичній школі ґрунтується на засадах «компетентного підходу», що допоможе нашим випускникам бути успішними та конкурентними на ринку праці.

Чільне місце у вивченні ендокринології посідають Всеукраїнські олімпіади з ендокринології (Чернівці, Луганськ, Вінниця). На 9 останніх олімпіадах студенти нашої кафедри посіли 8 призових місць, із них 5 були першими.

Традиційно кафедра ендокринології приділяє велику увагу студентській науці. Визначною є роль студентського наукового гуртка у вивченні ендокринології. Студенти ведуть самостійні клінічні дослідження, беруть участь у конференціях, конкурсах, публікують результати своїх досліджень. Наші колишні гуртківці проф. Ю.І. Комісаренко, доц. Г.П. Михальчишин, доц. О.М. Приступюк стали кандидатами, докторами наук, викладачами кафедри, співавторами наших підручників і навчальних посібників. Наша кафедра ендокринології 2017 року отримала Подяку за активну участь у розвитку студентської науки в університеті.

Отже, за 45 років системного викладання ендокринології і 25 років існування кафедри

ми пройшли складний, але славний шлях. Підготували 20 кандидатських і 6 докторських дисертацій, випустили 14 підручників і понад 20 навчальних посібників, гідно забезпечували навчально-методичну роботу у викладанні ендокринології в Україні, високо тримали імідж головної (опорної) кафедри нашої держави, і нам не соромно дивитися на своє минуле.

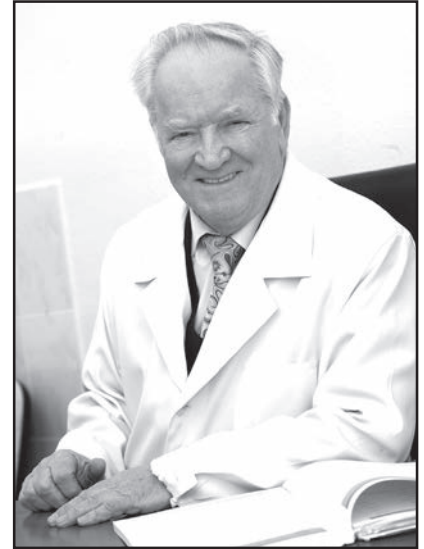
**Навчальна література, підготовлена та випущена у світ співробітниками кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця**

1. Ендокринологія / П.М. Боднар О.М. Приступок, О.В. Щербак (та ін.) За ред. проф. П.М. Боднара. — К.: Здоров'я, 2002. — 512 с.
2. Ендокринологія. Підручник / За ред. проф. П.М. Боднара. — Вінниця: Нова Книга, 2010. — 464 с.
3. Ендокринологія. Підручник / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко та ін. / За ред. проф. П.М. Боднара. — Вид. 3-є, перероб. та допов. Вінниця: Нова Книга, 2013. — 480 с.
4. Ендокринологія. Підручник / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко та ін. / За ред. проф. П.М. Боднара. — Вид. 4-є, оновлене та доповнене. — Вінниця: Нова Книга, 2017. — 486 с.
5. Endocrinology: Textbook / Study Guide for the Practical Classes. Ed. by Petro M. Bodnar. — Vinnytsya: Nova Knyha Publ, 2008. — 496 p.
6. Endocrinology: Textbook / Ed. by prof. Petro M. Bodnar. — Second edition, updated. — Vinnytsya: Nova Knyha, 2012. — 328 p.
7. Endocrinology: Textbook / Ed. by prof. Petro M. Bodnar: — 3 rd ed., updated. — Vinnytsya: Nova Knyha, 2016. — 328 pp.
8. Endocrinology: Textbook / Ed. by prof. Petro M. Bodnar: — 4 rd ed., updated. — Vinnytsya: Nova Knyha, 2017. — 388 pp.
9. Эндокринология: учебник / П.Н. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.И. Комиссаренко и др. / Под. ред. профессора П.Н. Боднара. — Винница: Нова Книга, 2007. — 344 с.
10. Эндокринология: учебник / П.Н. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.И. Комиссаренко и др. / Под. ред. профессора П.Н. Боднара. Изд. 2-е, переработан. и дополн. — Винница: Нова Книга, 2016. — 488 с.
11. Эндокринология / А.С. Ефимов, П.Н. Боднар, Б.А. Зелинский. Под ред. А.С. Ефимова. — К.: Вища школа, 1983. — 328 с.
12. Эндокринология. Підручник / А.С. Єфімов, П.М. Боднар, О.В. Большова та ін. / За ред. А.С. Єфімова. — К.: Вища школа, 2004. — 494 с.
13. Внутрішня медицина: Навчальний посібник / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагамович, П.М. Боднар та ін. / За ред. проф. А.С. Свінціцького. — ВСВ «Медицина», 2014. — 1227 с.
14. Руководство к практическим занятиям по эндокринологии. Учебное пособие / П.Н. Боднар, Б.А. Зелинский — К.: Вища школа, 1989. — 287 с.
15. Посібник з ендокринології / П.М. Боднар, Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин та ін. / За ред. П.М. Боднара і С.Д. Максименка. — К: Здоров'я, 2004. — 184 с.
16. Эндокринология: навчальний посібник / За ред. проф. П.М. Боднара. — Вінниця: Нова Книга, 2012. — 360 с.

Некролог

# Пам'яті Петра Миколайовича Боднара,

заслуженого діяча науки і техніки України,  
академіка АН вищої освіти України, лауреата  
премії ім. В.П. Комісаренка НАН України та премії  
НАМН України, доктора медичних наук, професора



Світова науково-медична спільнота зазнала непоправної втрати: 29 листопада 2017 року завершив свій земний шлях видатний учений, заслужений діяч науки і техніки України, академік АН вищої освіти України, лауреат премії ім. В.П. Комісаренка НАН України та премії НАМН України, доктор медичних наук, професор Петро Миколайович Боднар. Ми втратили знаного вченого, педагога, лікаря, патріота України, засновника провідної кафедри ендокринології в Україні.

Петро Миколайович Боднар народився 28 серпня 1935 року на Вінниччині. По закінченні школи 1954 року вступив до Вінницького медичного інституту імені М.І. Пирогова. З 1957 по 1961 рік навчався в Пекінському медичному інституті.

Післядипломну освіту П.М. Боднар здобував у клінічній ординатурі та аспірантурі при кафедрі терапії № 1 Київського інституту вдосконалення лікарів (1961-1965), 1965 року захистив кандидатську дисертацію: «Порівняльна характеристика методів терапії бронхіальної астми». Подальшу наукову діяльність П.М. Боднара пов'язано з ендокринологією: до 1968 р. — клініка Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, 1968-1973 рр. — Чернівецький медичний інститут, із 1973 р. — Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 1974 року захистив докторську дисертацію: «Роль порушень білкового обміну в патогенезі діабетичних ангіопатій». П.М. Боднар 1992 року очолив кафедру факультетської терапії № 2 з курсом ендокринології, яку 1994 року було реорганізовано в кафедру ендокринології, а також організував кафедру народної та нетрадиційної медицини, брав участь в організації та став першим ректором Медичного інституту Української асоціації народної медицини (1992), викладав основи фізіології ендокринної системи в Національному університеті «Києво-Могилянська академія», 1982 року йому присвоєно вчене звання професора, 1994 — академіка АН вищої школи України.

За участю професора П.М. Боднара видано 14 підручників, 12 із них — за його ініціативою та редакцією, 26 навчальних посібників, понад 50 матеріалів навчально-методичного спрямування, опубліковано понад 500 наукових праць, 6 монографій і 7 винаходів, під його керівництвом захищено 6 докторських і 20 кандидатських дисертацій, прочитано безліч лекцій на конференціях, з'їздах і конгресах міжнародного рівня. П.М. Боднар був членом правління Асоціації ендокринологів України, президентом асоціації ендокринологів м. Києва, членом Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, консультативної ради українсько-американського проекту з вивчення впливу наслідків аварії на ЧАЕС на стан щитоподібної залози й Київської міської комісії з раціонального використання препаратів інсуліну, Національної ради з питань цукрового діабету при МОЗ України, членом експертної ради з клінічної медицини (терапія) ВАК України, різних спеціалізованих вчених рад, редколегій провідних науково-медичних журналів: «Ендокринологія», «Проблеми ендокринної патології», «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія», «Внутрішня медицина», «Акупунктура та електротерапія» (США).

За вагомий внесок у розвиток вітчизняної ендокринології П.М. Боднара нагороджено медаллю Ярослава Мудрого АН вищої школи, відзнакою «Відмінник охорони здоров'я», почесними грамотами мера міста Києва, медаллю Асоціації недержавних вищих навчальних закладів, премією НАН України ім. В.П. Комісаренка, премією АМН України в галузі «Клінічна медицина», почесними грамотами МОЗ України, знаком «Винахідник СРСР», 2000 року присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Добра пам'ять про Петра Миколайовича Боднара назавжди збережеться в серцях його друзів, колег, учнів і пацієнтів.

*Світла пам'ять Учителю, Лікарю, Людині!*

# Правила цитування та оформлення списку використаних джерел

## відповідно до Ванкуверського цитування та стилю посилань (детальнішу інформацію див. у довідниковому керівництві Citing & Referencing)

<http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver>

Ванкувер — це стиль нумерації посилань, що часто використовується в медицині та науці й складається з посилань на чужу працю в тексті, позначену числом, і послідовно пронумерованого списку посилань у кінці статті, що містить повну інформацію про відповідне текстове посилання. Він відповідає правилам, встановленим Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів, який наразі підтримується Національною медичною бібліотекою США. Він також відомий як єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали.

### Загальні правила цитування:

Число присвоюється джерелу в тому порядку, в якому воно цитується в тексті.

Для повторної згадки використовується вже присвоєне джерелу число.

Використовуються арабські цифри (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) у квадратних [] дужках.

Номери посилань зазвичай розміщуються в кінці речення.

Незалежно від формату важливо, аби пунктуація послідовно застосовувалася до всього документа.

**Загальні правила застосовуються як до друкованих, так і до електронних статей.**

- Вказати прізвище автора та щонайбільше два ініціали.
- Якщо авторів понад 1, вказати прізвища всіх авторів і розділити їх комою та пропуском.
- Для статей, в яких від 1 до 6 авторів, перерахувати всіх авторів. Для статей із понад 6 авторів перерахувати перші 6 авторів, потім додати «et al.».
- Назви журналів скорочувати (аби розшиф-

рувати / знайти правильні скорочення див. PubMed Journals Database).

- Перед номерами сторінок ставити двокрапку.
- Скорочувати місяці до їх перших трьох букв (без крапок).
- Давати номер тому (без пробілу) з подальшим номером випуску в дужках.
- Скорочувати номери сторінок, якщо це можливо, наприклад: 123-29.

### Приклади:

<b>Стаття, в якій від 1 до 6 авторів</b>	Автор AA, автор BB, автор CC, автор DD. Назва статті. Скорочена назва журналу. Дата публікації рік місяць; номер тому (номер випуску): номери сторінок.  Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.
<b>Стаття, в якій понад 6 авторів</b>	Автор AA, автор BB, автор CC, автор DD, автор EE, автор FF, et al. Назва статті. Скорочена назва журналу. Дата публікації, рік місяць; номер тому (номер випуску): номери сторінок.  Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun;200(6):869-75.

### Статті з електронних журналів

Слово [Internet] у квадратних дужках має стояти після скорочення назви журналу.

Дата цитування [в квадратних дужках] має стояти після дати публікації.

Веб-адреса — в кінці посилання.

Анонси



## 27-а Міжнародна медична виставка «ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я»

**2-4 ЖОВТНЯ 2018**

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15  
Ⓜ Лівобережна



У рамках виставки відбудеться:

Всеукраїнська відзнака

# «ГОЛОВНИЙ ЛІКАР РОКУ – 2018»

Організатори:



Прем'єр Експо  
Тел: +38 (044) 496 86 45  
E-mail: ph@pe.com.ua

Проходить одночасно:



VI Міжнародна  
виставка та конференція  
медичного туризму MTEC.Kiev 2018

[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

## ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

**IMF** IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ



VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

**25–27 квітня  
2018 року**

КРАЇН << 35 90 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 950 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,  
вул. Салютна, 2-Б



**MEDICAEXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMAEXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

**WWW.MEDFORUM.IN.UA**