

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

2018

TOM 23, № 2
VOLUME 23, No. 2

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», 2018
© Видавничий дім Медкнига, 2018

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2018

Том 23, № 2

Volume 23, No. 2

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., Большова О.В., Гульчій М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І.,
Корпачев В.В., Кравченко В.І., Луцицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л.,
Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Томас Дж. (Велика Британія), Ямашіта С. (Японія)

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), Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація)

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: giryavenkoelena@gmail.com

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 до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 20.04.2018 (протокол № 2)

*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 згідно з попередньою
письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: Видавничий дім Медкнига, 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, тел. (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Западинська, 5, м. Київ, 04123, Україна
Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 12.06.2018. 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», 2018
© Видавничий дім Медкнига, 2018

ДО 25-РІЧЧЯ НАМН УКРАЇНИ

- 105 Аналіз інноваційної діяльності
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
за 25 років
Тронько М.Д., Пастер І.П.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 109 Итоги двадцатилетних исследований иммунитета
в доклиническую стадию развития сахарного
диабета 1-го типа у детей и подростков
по Программе ИДСД: 2. Содержание различных
видов цитокинов и хемокинов в крови
*Попова В.В., Зак К.П., Мельниченко С.В., Малиновская Т.Н., Тронько Е.Н.,
Саенко Я.А., Куликовская А.В., Гончар И.В.*
- 122 Взаємозв'язок між мозковою перфузією
та когнітивними порушеннями за даними
нейропсихологічних тестів у хворих на цукровий
діабет 2-го типу
Жердьова Н.М., Makeєв С.С., Маньковський Б.М.
- 128 Патогенетичні механізми онкогенезу
на тлі цукрового діабету та аналіз онкологічної
захворюваності пацієнтів із цукровим діабетом
у Прикарпатському регіоні
Вацеба Т.С., Соколова Л.К.
- 137 Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих
на рак щитоподібної залози після лікування
радіоактивним йодом і рекомбінантним людським
тиреотропіном
Стенура Н.М., Замотаєва Г.А., Гулеватий С.В., Тронько М.Д.

TO NAT. ACAD. MED. SCI. OF UKRAINE THE 25TH ANNIVERSARY

- 105 Analysis of innovation activity
of the State institution «V.P. Komisarenko Institute
of Endocrinology and Metabolism,
Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine» for 25 years
Tronko M.D., Pasteur I.P.

ORIGINAL PAPERS

- 109 Results of twenty years studies on immunity
at the preclinical phase of type 1 diabetes mellitus
development in children according to the IPDM
program: 2. Content of various types of cytokines
and chemokines in the blood
*Popova V.V., Zak K.P., Melnichenko S.V., Malinovskaya T.N., Tronko Ye.N.,
Sayenko Ya.A., Kulikovskaya A.V., Gonchar I.V.*
- 122 Relationship between cerebral perfusion
and cognitive impairments in patients
with type 2 diabetes mellitus according
to neuropsychological tests
Zherdova N.M., Makeev S.S., Mankovsky B.M.
- 128 Pathogenegenetic mechanisms of oncogenesis
in diabetes mellitus and analysis of cancer incidence
in patients with diabetes mellitus
in the Precarpathian region
Vatseba T.S., Sokolova L.K.
- 137 Contents of circulating immune complexes
in patients with thyroid cancer after treatment
with radioactive iodine and recombinant
human thyrotropin
Stepura N.N., Zamotayeva G.A., Gulevatyi S.V., Tronko N.D.

Зміст/ Table of contents

- 141 Порівняльний аналіз поопераційних ускладнень після субтотальної резекції щитоподібної залози або тиреоїдектомії у хворих на дифузний токсичний зоб

Булдигіна Ю.В., Шляхтич С.Л., Терехова Г.М., Лисова З.Г.

- 147 Тиреотропна функція гіпофіза та йодний статус у хворих на рак щитоподібної залози напередодні призначення I-131

Тронько М.Д., Кравченко В.І., Гулеватий С.В., Красніков В.І., Лузанчук І.А., Медведєв Б.К., Музь В.А.

ОГЛЯДИ

- 154 Українсько-Американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій із питань епідеміології, дозиметрії та йодного забезпечення

Тронько М.Д., Пастер І.П., Замотаєва Г.А., Масюк С.В.

- 167 Биохимические механизмы, связывающие диабет и рак. Действие метформина

Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Тронько Н.Д.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 181 Рішення клінічного завдання «Скринінг на гіпер- і гіпокортицизм» — актуальний аспект лабораторної діагностики

Резніченко В.М., Бобрик М.І., Сідорова І.В.

ЛЕКЦІЇ

- 186 Надпочечные железы: от древности до наших дней

Рыбаков С.И.

- 141 Comparative analysis of the postoperative complications of thyroidectomy and subtotal thyroid gland resection in patients with the diffuse toxic goiter

Buldygina Yu.V., Shlyakhtych S.L., Terekhova G.M., Lisova Z.G.

- 147 Thyrotropic function of hypophisus and iodine status in patients with thyroid cancer before I-131 treatment

Tronko M.D., Kravcheko V.I., Gulevatyi S.V., Krasnikov V.I., Luzanchuk I.A., Medvedev B.K., Muz V.A.

REVIEWS

- 154 Ukrainian-American thyroid project: review of scientific publication on epidemiology, dosimetry and iodine protection

Tronko M.D., Pasteur I.P., Zamotayeva G.A., Masiuk S.V.

- 167 Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of methormine

Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Tronko M.D.

ACTUAL INFORMATION

- 181 The solution of the clinical problem «Screening for hyper- and hypocorticism» is an actual aspect of laboratory diagnostics

Reznichenko V.M., Bobryk M.I., Sidorova I.V.

LECTURE

- 186 Adrenal glands: from antiquity to the present day

Rybakov S.I.

Аналіз інноваційної діяльності ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 25 років

**М.Д. Тронько,
І.П. Пастер**

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

Резюме. Проведено аналіз інноваційної діяльності ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 1993-2017 роки.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», інноваційна діяльність, аналіз.

Державну установу «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) було створено згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 1244 від 12.12.1964 року (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 40 від 18.01.1965 року). Сьогодні Інститут є науковим, консультативним і лікувальним

* 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: paster@ukr.net

© М.Д. Тронько, І.П. Пастер

закладом, що надає допомогу дорослим і дітям із захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією.

Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій із фаху «ендокринологія», підвищення кваліфікації фахівців на курсах стажування та інформації, а також заступником журналу «Ендокринологія».

До 25-річчя НАМН України

Інститут виконує широке коло охороноспроможних фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт, успішне завершення яких передбачає отримання патенту, збереження певної інформації як «ноу-хау» та реєстрацію авторських прав. Велику роль в оцінці науково-дослідної роботи Інституту відіграють показники патентної статистики.

Мета роботи – аналіз патентної активності наукових співробітників Інституту за період з 1993 по 2017 рік для визначення інноваційного рівня виконання науково-дослідних робіт.

Пошук у спеціалізованій базі даних «Винаходи (корисні моделі) в Україні» електронно-пошукової системи ДУ «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент) дав 162 записи під ключові слова «Інститут ендокринології та обміну речовин» у полі «(73): Власник» станом на 11.02.2018 року [1]. З подальшого аналізу було виключено 8 записів про видачу патентів України на винахід із датою публікації в період 1993-1996 роки, які стосувалися перереєстрації авторських свідоцтв СРСР із датою подачі заявки 1977-1989 роками, і 1 запис про видачу патенту України на винахід із датою публікації 1996 року по заявці, поданій у Патентне відомство СРСР 1991 року. Отже, в статті проведено аналіз 153 записів стосовно патентів України з датою публікації за період із 1993 по 2017 рік, власником яких є ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Згідно з розподілом документів за роками подання та роками опублікування, з яких є чинними права, в період 1993-2000 роки кількість поданих заявок і кількість опублікованих документів не перевищували 5 одиниць на рік, а в період 2001-2013 роки ці показники значно зросли та коливалися від 5 до 14 одиниць на рік (у середньому – понад 9) (рис.). На жаль, останніми декількома роками спостерігається значне зниження активності патентування, що може бути пояснено дією різних чинників (зокрема, складною суспільно-політичною ситуацією в Україні, скороченням бюджетного фінансування наукових установ, плинністю кадрів тощо).

За звітний період охоронні документи об'єктів права інтелектуальної власності було

представлено патентами України на винахід (20 років), патентами України на винахід на 5 років (виданими без проведення експертизи за суттю), деклараційними патентами на корисні моделі (табл. 1).

Термін між датою подання заявки та датою опублікування патенту, з якої є чинними права, для патенту України на винахід на 5 років (виданий без проведення експертизи за суттю) становив приблизно 22 місяці (від 1 до 38 місяців), для деклараційного патенту на винахід – 12 місяців (від 5 до 34 місяців), для деклараційного патенту на корисну модель – 6 місяців (від 2 до 8 місяців), для патенту на корисну модель – 5 місяців (від 3 до 13 місяців) і на 2 патенти України (на 20 років) – 12 і 67 місяців.

За об'єктами винаходу (корисної моделі) документи розподілялися на спосіб (процес) (149-97,4%) і продукт (4-2,6%). Усі заявлені способи (процеси) стосувалися діагностики,



Рис. Розподіл документів за роками подання та опублікування.

Таблиця 1. Розподіл документів за видами

№ з/п	Вид документа	Дата подання	Дата публікації	Кількість документів
1.	Патент України на винахід (на 5 років) (виданий без проведення експертизи за суттю)	1993-1996	1995-1998	9 (5,9%)
2.	Деклараційний патент на винахід	1997-2003	2000-2004	34 (22,2%)
3.	Деклараційний патент на корисну модель	2004-2006	2004-2006	24 (15,7%)
4.	Патент на корисну модель	2006-2017	2007-2017	84 (54,9%)
5.	Патент України (на 20 років)	1993, 2010	1998, 2011	2 (1,3%)

лікування, реабілітації та профілактики захворювань, які мають безпосереднє відношення до медичних фахів Інституту.

Найбільшу кількість документів (117 одиниць) було подано за клінічними напрямками, і 67,5% із них стосувалися нових методів діагностики (насамперед діагностики цукрового діабету, раку та інших захворювань щитоподібної залози), а 32,5% — нових способів лікування (табл. 2).

Ще 36 документів було подано за експериментальними напрямками (табл. 3). З них 88,9% стосувалися виготовлення лікарських засобів, діагностики та лікування раку передміхурової залози, трансплантації ендокринних тканин і клітин, а також моделювання процесів.

Таблиця 2. Розподіл документів за клінічними напрямками

№ з/п	Об'єкт винаходу	Кількість документів	у тому числі діагностика	у тому числі лікування
1.	Цукровий діабет, у тому числі:	48* (41,0%)	38* (48,1%)	10* (26,3%)
1.1	Цукровий діабет 1-го типу	11	9	2
1.2	Цукровий діабет 2-го типу	16	12	4
2.	Рак щитоподібної залози	26 (22,2%)	22 (27,8%)	4 (10,5%)
3.	Патологія щитоподібної залози	23 (19,7%)	9 (11,4%)	14 (36,9%)
4.	Патологія росту	8 (6,8%)	4 (5,1%)	4 (10,5%)
5.	Патологія надниркових залоз	7 (6,0%)	3 (3,8%)	4 (10,5%)
6.	Інше	5 (4,3%)	3 (3,8%)	2 (5,3%)
7.	Разом	117	79	38

Примітка: вказано загальну кількість документів із цукрового діабету, яка включає також документи без поділу за типом захворювання.

Таблиця 3. Розподіл документів за експериментальними напрямками

№ з/п	Об'єкт винаходу	Кількість
1.	Виготовлення лікарських засобів	9 (25,0%)
2.	Рак передміхурової залози	8 (22,2%)
3.	Трансплантація ендокринних тканин і клітин	8 (22,2%)
4.	Моделювання процесів	7 (19,5%)
5.	Інше	4 (11,1%)
6.	Разом	36

Заявником вказано Інститут («Київський науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин МОЗ України» до 29.09.1993 року, «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України» до 28 грудня 2006 року, «Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України» до 06 жовтня 2011 року, «Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» до теперішнього часу).

У 42 документах вказано по 4 винахідники, у 33 документах — по 2, у 29 — по 3, у 15 — по 6, у 14 — по 5, у 12 — по 1, у 4 — по 7, у 3 — по 8 і в 1 документі — 10.

Крім Інституту, власниками 6 документів було вказано: «Інститут урології та нефрології НАМН України» (двічі), «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», «Інститут молекулярної біології і генетики НАН України», «Інститут органічної хімії НАН України», «Національну медичну академію післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика» і «Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця».

Також власниками 7 документів було вказано по 2 фізичні особи, 6 документів — по 4, 5 документів — по 3, 1 документа — 5 і 1 документа — 1. В усіх документах це були співробітники Інституту, у 6 випадках — також співробітники інших організацій.

Дев'ятнадцять співробітників Інституту були співвинахідниками в понад 5 документах (табл. 4). Тринадцять осіб і надалі продовжують працювати в Інституті.

Отже, за результатами виконання фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт співробітниками Інституту отримано 153 патенти України протягом останніх 25 років, що свідчить про високий науковий рівень досліджень. Водночас джерелом подальшого росту інноваційної активності може стати переорієнтація на захист розробок, здійснених у процесі виконання фундаментальних досліджень, а також захист нових призначень відомих лікарських засобів.

Необхідною є розробка програми з вдосконалення інноваційної діяльності Інституту, яка б передбачала поліпшення матеріально-технічної бази, розширення кола охороноспроможних

Таблиця 4. Активність співробітників Інституту з патентування

№ з/п	Співробітник	Кількість документів	Дата публікації
1.	Тронько М.Д.	47	1996-2017
2.	Резніков О.Г.	19	1994-2017
3.	Єфімов А.С.	17	1993-2013
4.	Комісаренко І.В.	17	1995-2011
5.	Коваленко А.Є.	16	1995-2017
6.	Большова О.В.	11	2001-2015
7.	Бальон Я.Г.	9	1994-2013
8.	Зак К.П.	8	2003-2014
9.	Кваченюк А.М.	8	2003-2014
10.	Кравченко В.І.	8	2004-2017
11.	Марков В.В.	8	2001-2013
12.	Пастер І.П.	8	2001-2013
13.	Зубкова С.Т.	7	1996-2013
14.	Попова В.В.	7	2006-2014
15.	Сімуров О.В.	7	2002-2017
16.	Замотаєва Г.А.	6	2003-2016
17.	Лучицький Є.В.	6	2003-2016
18.	Люткевич О.В.	6	2003-2011
19.	Славнов В.М.	6	2001-2013

науково-дослідних робіт, впровадження критеріїв оцінки інноваційної діяльності структурних підрозділів, залучення всіх наукових співробітників до інноваційної діяльності та ознайомлення їх з основами законодавства у сфері охорони інтелектуальної власності, а також впровадження отриманих результатів у практику.

Висновки

1. У результаті інноваційної діяльності Інституту протягом 1993-2017 років отримано 153 патенти.
2. Основним об'єктом винаходів і корисних моделей в Інституті були способи (процеси) діагностики та лікування.
3. Останніми декількома роками рівень інноваційної діяльності Інституту знизився з об'єктивних причин.

4. Необхідною є розробка програми з вдосконалення інноваційної діяльності Інституту.

Список використаної літератури

1. «Відомості про видачу патентів України на винаходи (корисні моделі)» ДУ «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент) // <http://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=setsearchconditions&sid=a4fe5fd09d5292f4755b46c80c7d4bdb>.

(Надійшла до редакції 01.03.2018 р.)

Анализ инновационной деятельности ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» за 25 лет

Н.Д. Тронько, И.П. Пастер

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

Резюме. Проведен анализ инновационной деятельности ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» за 1993-2017 годы.

Ключевые слова: ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», инновационная деятельность, анализ.

Analysis of innovation activity of the State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine» for 25 years

M.D. Tronko, I.P. Pasteur

State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. An analysis of innovation activity of the State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine» for 1993-2017 years.

Keywords: State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine», innovation activity, analysis.

Итоги двадцатилетних исследований иммунитета в доклиническую стадию развития сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков по Программе ИДСД: 2. Содержание различных видов цитокинов и хемокинов в крови

В.В. Попова,
К.П. Зак,
С.В. Мельниченко,
Т.Н. Малиновская,
Е.Н. Тронько,
Я.А. Саенко,
А.В. Куликовская,
И.В. Гончар

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

Резюме. Цель — исследовать содержание различных видов цитокинов и хемокинов в крови нормогликемических детей с отягощенной наследственностью по сахарному диабету 1-го типа (СД1), находящихся в доклинической латентной стадии развития СД1, которая устанавливалась на основании определения вида и титра аутоантител к панкреатическим островкам Лангерганса (ОАА), а именно: к протеину тирозинфосфатазы (IA-2A), к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA) и инсулину (IAA). **Методы.** Обследован 561 ребенок из внесенных в Реестр отечественной программы ИДСД («Иммунитет в доклиническую стадию развития сахарного диабета»). Все обследованные были разделены на четыре подгруппы: 1) 104 здоровых ребенка, без генетической склонности к СД1 — контроль; 2) 161 ОАА-позитивный ребенок, у которых при двукратном определении был выявлен одновременно повышенный титр не менее двух видов ОАА, преимущественно аутоантител к IA-2A и антител к GADA; 3) 296 ОАА-негативных пациентов с нормальной гликемией и отсут-

* 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

© В.В. Попова, К.П. Зак, С.В. Мельниченко, Т.Н. Малиновская, Е.Н. Тронько, Я.А. Саенко, А.В. Куликовская, И.В. Гончар

Оригинальні дослідження

ствием при двукратном определении одновременно повышенного титра двух видов ОАА; 4) 86 детей с клиническим дебютом СД1 из группы ОАА-позитивных пациентов. С целью выявления наличия аутоиммунного процесса в поджелудочной железе использовали радиоиммунологический метод (RIA) определения ОАА. Количественное определение концентраций исследованных ОАА в сыворотке крови выполняли с использованием наборов «ImmunoTech» (Чехия) и «CIS Bio International» (Франция) на γ -счетчике Beckman Gamma 5500B (США). Нормальным считали уровень аутоантител — GADA и IA-2A <1 Ед/мл, IAA — <5,5 Ед/мл в сыворотке крови. Определение лейкоцитарной формулы проводили традиционно и гематологическим анализатором, иммунофенотип лимфоцитов (CD3+T, CD4+T, CD8+T, CD20+, CD56+) определяли методом проточной цитометрии (FACS-анализ). Определение содержания цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН γ , ФНО α) и хемокинов (ИЛ-8 и ИЛ-16) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом ELISA с использованием наборов реактивов фирм DIACLONE (Франция) и DRG (США). **Результаты.** У нормогликемических детей, позитивных по наличию аутоантител к не менее чем двум островковым аутоантигенам (GADA и IA-2A) в раннюю латентную доклиническую стадию эволюции СД1, предшествующую первым проявлениям дисгликемии, отмечается значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α) и хемокинов (ИЛ-8/СХСL8 и ИЛ-16) и снижение уровня иммунорегуляторных цитокинов, особенно ИЛ-4 и ИЛ-10. При развитии дисгликемии изменение уровня цитокинов прогрессирует. При манифестации клинического дебюта СД1 у ряда пациентов повышенный титр ОАА и уровень провоспалительных цитокинов могут сохраняться длительное время на достаточно высоком уровне, указывая, что у части пациентов инсулин-продуцирующие клетки остаются неповрежденными, несмотря на клинический дебют заболевания, что может являться ориентиром для потенциального выбора в ближайшем будущем дополнительного вида используемой терапии. **Выводы.** Одним из ключевых механизмов патогенеза СД1 является контррегуляторный дисбаланс между провоспалительными и регуляторными цитокинами.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, доклиническая стадия, цитокины, хемокины.

Настоящее сообщение представляет результаты дальнейших многоплановых проспективных исследований состояния различных звеньев иммунной системы в доклиническую (скрытую) стадию развития СД1 у детей с отягощенной наследственностью, идентифицированных при определении вида и титра островковых аутоантител (ОАА), в частности содержания цитокинов и хемокинов, проводимых по Программе ИДСД [1, 2].

Как известно [3, 4], к цитокинам относят большую группу низкомолекулярных протеинов и полипептидов, которые участвуют в межклеточной передаче сигналов в иммунной системе в ходе иммунного ответа, защите организма от патогенов и стресса и регуляции многих жизненно важных процессов. Цитокины являются центральными медиаторами воспаления, участвуют в развитии и поддержании различных воспалительных заболеваний, в частности ожирения и, особенно, аутоиммунных заболеваний. Способ их действия — апокринный (локальный — путем конъюгирования клеток-мишеней), паракринный (на близлежащие клетки) и дистантный (эндокринный).

Цитокины по своему действию делятся на три подгруппы: собственно цитокины, адипокины (секретируемые клетками жировой ткани) и хемокины — цитокины, обладающие свойством хемоаттрактантов.

Собственно цитокины условно разделяют на провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-21, ФНО α) и противовоспалительные (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-37, ТФР β). В зависимости от вида клетки-продуцента цитокины делят на макрофагальные, хелперные Th1-цитокины: ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН γ , ФНО α , Th2-цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и Th17-цитокины: ИЛ-17, ИЛ-21, а также островковые цитокины (isletokine).

В настоящее время особенно большое внимание уделяется изучению иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-35), получивших свое название от субпопуляций Т-хелперов — CD4+, CD25+, FOXP3+клеток (Т-regs). Имеются убедительные доказательства того, что Т-regs, особенно их субтип Tr1, играют ключевую роль в противодиабетической защите организма путем секреции в «огромных количествах» ИЛ-10 [5].

Недавно была описана еще одна субпопуляция CD4+клеток — Tfh+клетки, которые находятся в фолликулах лимфатических образований и в больших количествах выявляются в периферической крови (ПК) детей с риском развития СД1 (позитивных по наличию не менее 2 видов ОАА и находящихся в доклинической стадии развития СД1). Предполагают, что их определение может стать новым биомаркером развития СД1 [6, 7].

Характерной особенностью цитокинов является также то, что один и тот же их тип может быть секретирован различными видами клеток и в то же время одновременно по своим функциональным особенностям принадлежать к различным функциональным классам цитокинов. К примеру, ИЛ-4 и ИЛ-10, являющиеся типичными противовоспалительными цитокинами, относятся также к иммунорегуляторным цитокинам. ФНО α — мощный провоспалительный цитокин, одновременно является также и адипокином.

Вместе с тем информация о роли различных видов цитокинов в патогенезе СД1 у человека 15-20 лет тому назад, т.е. в период, когда нами впервые были инициированы исследования по данному вопросу, была чрезвычайно ограничена и неоднозначна. Особенно это касалось доклинической стадии развития СД1, так как на тот момент достоверные иммунологические методы установления доклинической, скрытой стадии СД1 с помощью использования наборов для определения вида и титра аутоантител к островкам Лангерганса (ОЛ) отсутствовали. Такие методы только начинали внедряться в клиническую практику, а в нашей стране они вовсе были недоступны. Благодаря освоению нами методов определения ОАА открылась также возможность проспективного изучения показателей естественного и адаптивного иммунитета в скрытую латентную стадию развития СД1. Фрагмент первых результатов этих иммунологических исследований, касающийся лейкоцитарного состава крови и иммунофенотипа лимфоцитов у ОАА-позитивных детей, уже был опубликован в виде 1-го сообщения [8].

Целью настоящего, 2-го сообщения стало обобщение и анализ уже опубликованных данных [1-3, 9] и новых результатов, посвященных дальнейшему изучению иммунитета, а именно роли цитокинов на различных этапах докли-

нического развития СД1 у ОАА+ детей. Этот фрагмент исследования тесно связан с предыдущим, 1-м сообщением [8], так как выполнен в тех же группах пациентов. Особое внимание в представленном фрагменте направлено на выяснение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α), регуляторных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН γ) и хемокинов (ИЛ-8 и ИЛ-16) у обследуемых на разных доклинических стадиях и в начальный период клинического дебюта диабета. Были учтены последние рекомендации ADA относительно фаз стадии, предшествующей развитию СД1: 1) бессимптомная нормогликемическая с повышенным титром не менее чем 2-3 видов ОАА; 2) бессимптомная дисгликемическая с повышенным титром ОАА; 3) симптоматическая, т.е. с проявлением первых клинических признаков СД1, но с отсутствием уже прежде выявленных некоторых видов ОАА, наиболее часто аутоантител к инсулину [10, 11].

Материал и методы

Исследования проведены у 561 ребенка обоих полов в возрасте 7-15 лет без каких-либо воспалительных, аллергических или онкологических заболеваний, а также с нормальным уровнем глюкозы в ПК. Из данной общей когорты были отобраны для дальнейшего обследования 457 детей, у которых родственники первой линии (отцы, матери, сибсы) больны СД1. На основании определения вида и титра островковых аутоантител (GADA, IAA и IA-2A) эту группу пациентов разделили на две подгруппы: 161 ОАА-позитивный ребенок, у которых определялся повышенный титр не менее чем к двум ОАА (преимущественно GADA и IA-2A) и 296 ОАА-негативных пациентов, у которых ни один из трех исследуемых видов ОАА не выявлялся в многократных тестовых определениях. 104 нормогликемических ребенка без генетической предрасположенности, которые были негативны ко всем трем видам ОАА, составили контроль. Одновременное исследование лейкоцитарного состава крови и количества лимфоцитов различного иммунофенотипа проведено проспективно у одних и тех же пациентов в динамике (275 детей), разделенных на 4 подгруппы: 1) здоровые, ОАА-отрицательные с нормогликемией, без генетической предрасположен-

Оригінальні дослідження

ности к СД1 (n=72); 2) нормогликемические, с генетической предрасположенностью к СД1, но ОАА-отрицательные (n=92); 3) ОАА-позитивные нормогликемические, с генетической предрасположенностью к СД1 (n=55); 4) ОАА-позитивные дети, у которых впоследствии развился СД1 (n=56). Клинический диагноз СД1 выставляли согласно критериям диагностики СД1 ВОЗ и IDF.

Количество различных видов цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α , ИФН γ) и хемокинов (ИЛ-8, ИЛ-16) определяли иммуноферментным методом ELISA с помощью спектрофотометра с вертикальным лучом Starfax3200 фирмы Star (США) и набора реактивов главным образом фирм Diaclone (Франция) и DRG (США).

Результаты и их обсуждение

У ОАА-позитивных детей в доклиническую и раннюю клиническую стадии развития СД1 наблюдается выраженное повышение уровней всех провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α), но степень этих изменений и их характер для каждого вида цитокина были неодинаковы и имели свои особенности. В связи с этим полученные данные представляются в виде рисунков, из которых видно индивидуальные колебания уровней цитокинов и медиана их изменения.

Провоспалительные цитокины

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) — провоспалительный макрофагальный многофункциональный цитокин, полипептид, обладает гипертермическим свойством, индуцирует лихорадку и способствует адаптивному иммунитету. Среди большого семейства ИЛ-1 и его рецепторов наиболее биологически активны ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra (рецептор-антагонист), который способен блокировать провоспалительное действие ИЛ-1 [12, 13].

Изучение роли ИЛ-1, главным образом ИЛ-1 β , при СД1 широко проводилось преимущественно на лабораторных животных со спонтанным диабетом и показало его деструктивное действие на бета-клетки *in vitro*, особенно при совместном введении с ИЛ-6 и ФНО α [13, 14]. Количество работ, посвященных исследованию ИЛ-1 и ИЛ-1 β у больных СД1, невелико.

Ко времени начала наших исследований по программе ИДСД в доступной литературе удалось найти только одну работу Hussein M.J. et al., опубликованную в 1996 г., в которой сообщалось о повышении содержания ИЛ-1 α в ПК детей с недавно выявленным СД1 [15]. Вместе с тем, по данным этих авторов, содержание ИЛ-1 β в ПК обследуемых изменялось недостоверно. Существовало твердое убеждение, что у больных СД1 наблюдается выраженное повышение в ПК уровня только ИЛ-1 β [14, 16, 17].

Проведенные нами исследования [3] убедительно показали значительное повышение уровня ИЛ-1 α в ПК у многих детей, позитивных по наличию островковых аутоантител и больных СД1, по сравнению со здоровыми детьми. Как видно из **рис. 1А**, медиана содержания ИЛ-1 α у ОАА-позитивных детей составляла 9,2 (0-145) пг/мл, у больных СД1 — 5,0 (0-157) пг/мл, в то время как у ОАА-негативных детей — 3,8 (0-62) пг/мл, а в контроле — 3,5 (0-15) пг/мл.

Полученные результаты о выраженном повышении уровня ИЛ-1 α в ПК детей с предиабетом и начальной стадией СД1 были недавно подтверждены Y.G. Chen et al. (2014), которые обнаружили, что у детей с генетической склонностью к СД1, позитивных по наличию островковых аутоантител (IAA, IA-2A, GADA и ZnT8), имеется достоверное увеличение содержания ИЛ-1 α в плазме ПК по сравнению с ОАА-негативными сверстниками [18].

При исследовании ИЛ-1 β нами также было обнаружено повышение его содержания в ПК у большинства обследуемых ОАА-позитивных детей.

Из **рис. 1Б** видно, что медиана содержания ИЛ-1 β у ОАА-позитивных пациентов составляла 2,47 (0-5,5) пг/мл, а у больных СД1 — 2,3 (0-5,7) пг/мл, в то время как у ОАА-негативных детей медиана содержания ИЛ-1 β составляла 0,3 (0-1,8) пг/мл, а у детей контрольной группы — 0,005 (0-0,4) пг/мл [3, 9], что согласуется с данными других авторов [13].

Как известно, мнение о том, что ИЛ-1 β является главным киллером бета-клеток при СД1, основывалось на исследованиях, проведенных преимущественно на изолированных ОЛ человека или *in vivo* на лабораторных животных [13, 19, 20]. Следует учитывать, что изолированные ОЛ в этих исследованиях были лишены естественной взаимосвязи с другими видами

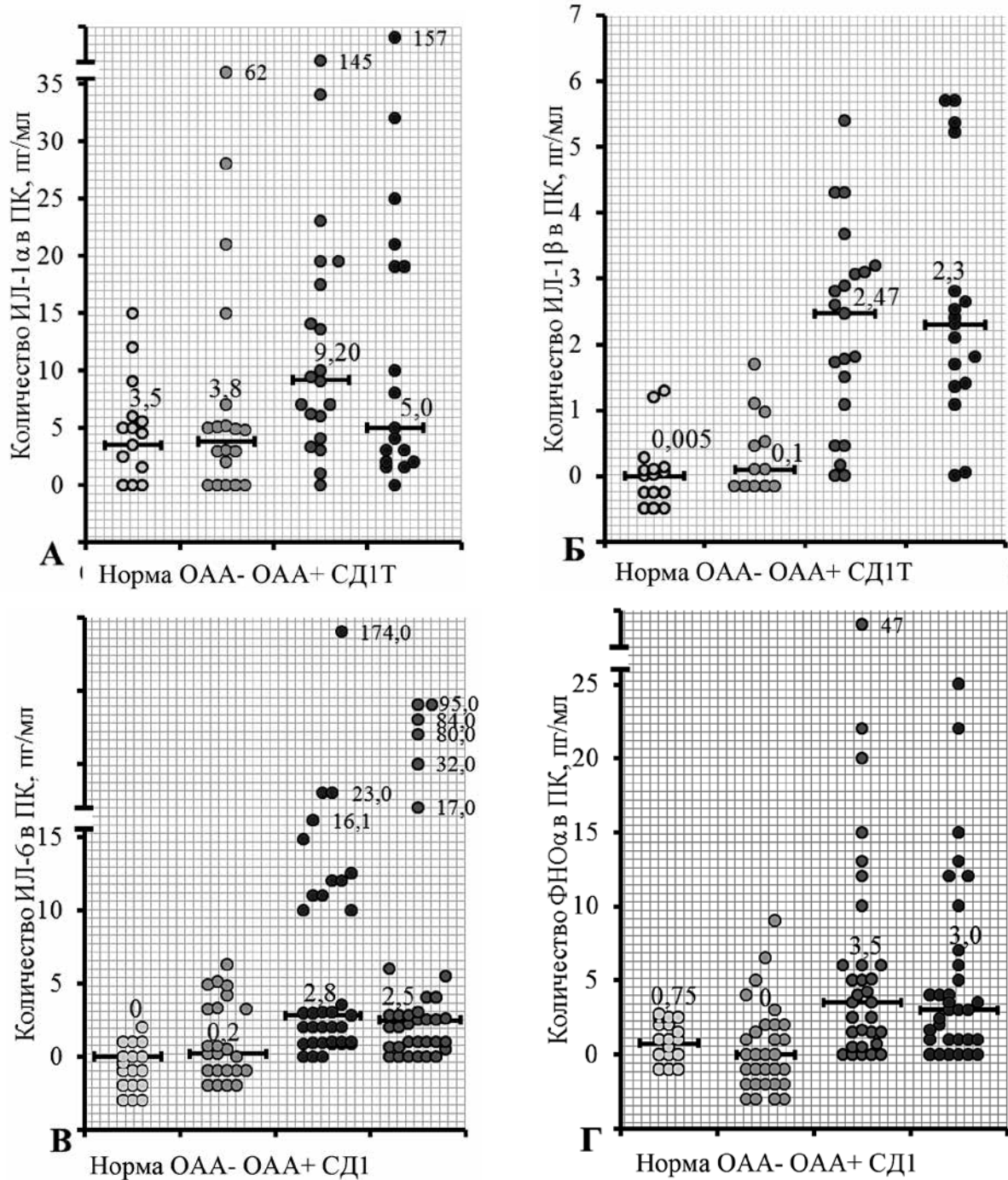


Рис. 1. Содержание провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 α (А), ИЛ-1 β (Б), ИЛ-6 (В) и ФНО α (Г) в ПК здоровых детей (норма), ОАА-негативных, ОАА-позитивных и больных СД1.

клеточных элементов, находящимися с ними в функциональной взаимосвязи, и постоянной рециркуляции крови, содержащей многие биологически активные соединения.

К сожалению, исследования с ИЛ-1 α *in vitro*, аналогичные таковым с ИЛ-1 β , с целью их сравнения пока еще не проводились.

Следовательно, наши результаты уточняют и дополняют существующее представле-

ние о механизме провоспалительного действия ИЛ-1 при СД1, а именно показывают, что в этом механизме ключевую роль играет не только ИЛ-1 β , но и ИЛ-1 α .

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). Провоспалительный цитокин гликопротеин, обладающий широким спектром биологического действия, принадлежит к центральным регуляторам иммунитета и кроветворения, характеризуется диabetоген-

Оригінальні дослідження

ным воздействием. Уровень ИЛ-6 резко повышается в циркуляции при инфекциях, травмах, стрессах, является надежным маркером воспаления, в том числе и системного субклинического. Его патогенное действие осуществляется как локально (паракринно/аутокринно), так и дистантно (эндокринно), подобно обычным гормонам. Согласно заключению экспертов Гарвардского университета (2017), определение ИЛ-6 является чувствительным методом выявления воспаления, превышающим эффективность определения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного протеина и др.

Имеется значительное число публикаций о том, что в культуре тканей *in vitro* ИЛ-6 оказывает выраженное цитотоксическое действие на бета-клетки [21]. Однако информация о содержании ИЛ-6 в ПК больных СД1 на различных этапах развития СД1, особенно в доклинической стадии, немногочисленна. Все же в имеющихся работах описано значительное повышение уровня ИЛ-6 в ПК больных с недавно диагностированным СД1 [22, 23].

По результатам наших исследований [3], как видно из **рис. 1В**, обнаружено значительное повышение уровня ИЛ-6 в ПК у большинства (16 из 26) ОАА-позитивных детей — медиана 2,8 (0-174) пг/мл, по сравнению со здоровыми детьми — медиана 0 (0-2,5) пг/мл. Повышенное содержание ИЛ-6 в ПК отмечалось также и у детей, заболевших СД1, медиана — 2,5 (0-5) пг/мл. Важно отметить, что у части (n=12) ОАА-позитивных детей с особенно высоким уровнем ИЛ-6 в ПК заболевание СД1 возникало гораздо быстрее и носило наиболее агрессивный характер. У большинства таких пациентов в дальнейшем наблюдалась также более отчетливая дисгликемия, что, по данным ADA [10, 11], указывает на наличие второй бессимптомной, заключительной фазы перехода доклинической стадии развития заболевания в манифестный, клинический дебют СД1. У 8 из 26 ОАА-позитивных детей, у которых возник СД1, также отмечался высокий уровень ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ФНО α . Причем у этих пациентов в последующем, через 3-5 лет появлялись непролиферирующая или умеренная диабетическая ретинопатия (согласно последней классификации ADA) [24].

Небольшое повышение содержания ИЛ-6 в ПК у отдельных ОАА-отрицательных детей по сравнению с контролем можно объяснить тем,

что, хотя в этой группе пациентов были дети с нормогликемией, они все же имели генетическую предрасположенность к СД1. А согласно последним данным, у детей, негативных по наличию ОАА, но генетически склонных к развитию СД1, в дальнейшем в юношеском и даже взрослом возрасте могут появляться один, два или даже три вида островковых аутоантител (IA-2A, GADA и ZnT8), и затем развивается так называемый «взрослый» СД1, или LADA [25].

Фактор некроза опухолей (ФНО) — провоспалительный цитокин. Так как он в больших количествах продуцируется жировой тканью, его также относят и к адипокинам. Существует два вида ФНО: ФНО α (кахентин) и ФНО β (лимфотоксин). Наиболее изучен ФНО α . ФНО α — функционально полипотентен и играет центральную роль во многих физиологических и патофизиологических процессах, контролирует жировой метаболизм, содействует развитию аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических расстройств, легочных болезней, а также метаболического синдрома [26, 27].

Изучению содержания циркулирующего ФНО α в ПК и его продукции мононуклеарами у больных СД1 посвящено относительно небольшое количество работ, в большинстве из которых отмечается повышенное содержание ФНО α в ПК при СД1, более выраженное на начальной стадии его возникновения, нежели при длительном течении заболевания [28]. В то же время какую-либо информацию о содержании ФНО α в доклиническую стадию развития СД1 в доступной литературе обнаружить не удалось.

Согласно результатам наших уже опубликованных работ [3], а также новых исследований, наиболее содержание ФНО α в ПК увеличивается задолго до развития клинически диагностируемого заболевания.

Из **рис. 1Г** видно, что у 7 из 28 ОАА-позитивных детей содержание ФНО α в ПК значительно превышало таковое у ОАА-негативных детей. Медиана показателя соответственно составляла 3,5(0-47)пг/мл;0(0-85)пг/мл;0,75(0-2,5)пг/мл в контрольной группе. У большинства детей, у которых развился СД1, также отмечалось повышение содержания ФНО α в ПК, его медиана составляла 3,0 (0-25) пг/мл. У четырех больных СД1 с высоким содержанием ФНО α отмечался также повышенный уровень ИЛ-1 и ИЛ-6,

и в дальнейшем, через несколько лет у троих из этих пациентов возникала диабетическая ретинопатия, а у одного — нарушение функции почек. Полученные результаты дают основание считать, что ФНО α , так же как ИЛ-1 и ИЛ-6, играет чрезвычайно важную провоспалительную роль в патогенезе СД1 у детей.

Иммунорегуляторные цитокины

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) — иммунорегуляторный цитокин, обладающий плюрипотентными свойствами, выполняет в организме центральную роль в контроле гуморального и клеточного иммунитета, имеет ключевое значение в генерации числа и функции регуляторных CD4+CD25+FOXP3+клеток на периферии. Установлено, что дефект иммунного гомеостаза при СД1 является следствием снижения ИЛ-2 сигнализации, влияющей на экспрессию CD4+CD25+FOXP3-клеток, обладающих антидиабетическим действием. Имеются также данные о благоприятном действии малых доз ИЛ-2 в лечении больных диабетом [3, 29, 30].

В то же время существующие немногочисленные публикации о содержании ИЛ-2 в ПК больных СД1 противоречивы. Одна группа авторов [31-33] сообщает о высоком уровне ИЛ-2 в ПК пациентов с СД1, другая [34-36], наоборот, отмечает снижение уровня циркулирующего ИЛ-2 у больных диабетом.

В наших исследованиях, как видно из **рис. 2А**, не обнаружено достоверного изменения уровня ИЛ-2 в ПК ОАА-позитивных детей, медиана — 0 (0-0) пг/мл, по сравнению с ОАА-негативными детьми, медиана — 0 (0-1,25) пг/мл, и детьми контрольной группы, медиана — 0 (0-0,4) пг/мл. В то же время у большинства детей, у которых возник СД1, медиана составляла 5,8 (0-1,96) пг/мл, что согласуется с данными других авторов, сообщающих о повышении содержания этого цитокина именно в начальной стадии СД1 [15, 33, 37]. Полученные нами результаты позволяют считать, что ИЛ-2 не играет ведущей роли на начальной стадии аутоиммунного процесса, приводящей к деструкции бета-клеток, в отличие от провоспалительных цитокинов. В дальнейшем с прогрессированием СД1 содержание ИЛ-2 в ПК повышается, что подтверждается и другими исследователями [36]. Такой кратковременный подъем уровня ИЛ-2 в ПК является, по-видимому, защитной реакцией для нейтрализации действия провоспалительных цитокинов.

Это подтверждается благоприятным действием введения малых доз ИЛ-2 больным с начальной стадией заболевания [29, 38]. Однако такая реакция организма уже не в состоянии победить мощный деструктивный аутоиммунный процесс, предшествующий развитию заболевания.

Интерлейкин-4 — противовоспалительный регуляторный плейотропный цитокин, продуцируемый активированными CD4+клетками (Th0-, Th1-, Th2-лимфоцитами). ИЛ-4 обладает выраженным стимулирующим действием на В-, ЕК-, ЕК-Т клетки, участвуя во многих реакциях естественного и адаптивного иммунитета, осуществляя в организме защитную функцию от патогенов, злокачественных клеток и нарушения иммунной толерантности [43].

В эксперименте на животных ИЛ-4 оказывает противодействие аутоиммунной деструкции бета-клеток [39, 40]. Большинство исследователей также находили более низкий уровень ИЛ-4 у детей, больных СД1, особенно в начальной стадии его развития, и у ОАА-позитивных детей по сравнению с ОАА-негативными [37, 39, 41]. Еще одним подтверждением того, что ИЛ-4 обладает выраженным противодиабетическим действием, является то, что при инкубации его с ОЛ человека и коктейлем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО α) полностью предотвращается вызываемый ими апоптоз бета-клеток [42].

В собственных исследованиях [3], как видно из **рис. 2Б**, было обнаружено значительное снижение уровня ИЛ-4 в ПК у ОАА-позитивных детей — медиана 0 (0-0,3) пг/мл по сравнению с ОАА-негативными детьми — медиана 0 (0-11) пг/мл и, особенно, здоровыми нормогликемическими детьми, у которых отсутствовала генетическая предрасположенность к развитию СД1 — медиана 0,7 (0-7,9) пг/мл. Причем у 29 из 30 ОАА-позитивных детей ИЛ-4 в сыворотке совсем не определялся. У детей с уже развившимся СД1 имелась тенденция к небольшому повышению концентрации ИЛ-4 в ПК. Так, у 6 из 30 больных детей содержание ИЛ-4 в ПК колебалось от 0,3 пг/мл до 0,5 пг/мл, хотя медиана составляла 0 (0-0,5) пг/мл. Вышеизложенное дает нам право присоединиться к существующему мнению большинства ученых [43], что ИЛ-4 является характерным противодиабетическим цитокином.

Интерлейкин-10 — иммунорегуляторный, противовоспалительный цитокин, мощный им-

Оригінальні дослідження

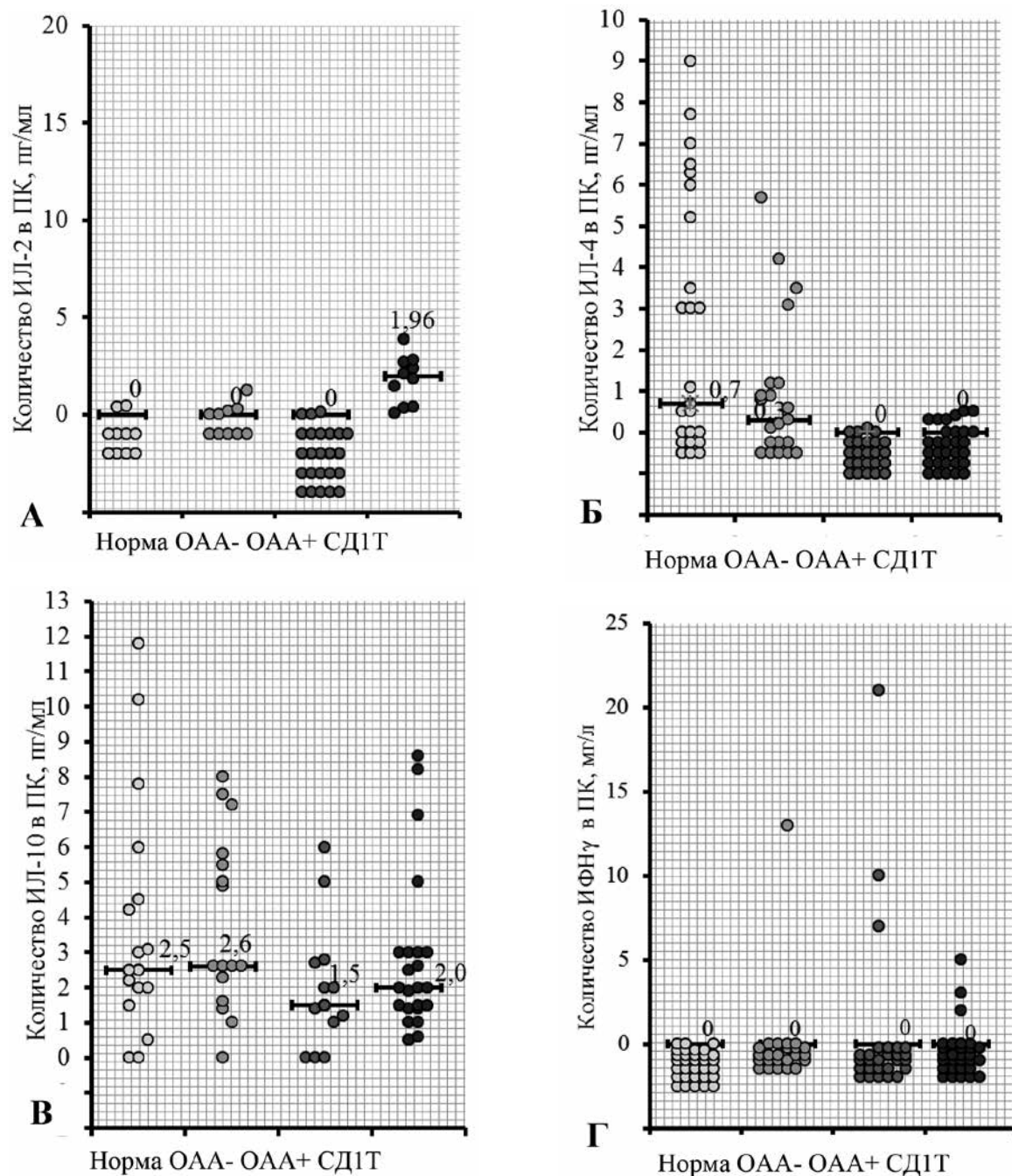


Рис. 2. Содержание иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ-2 (А), ИЛ-4 (Б), ИЛ-10 (В) и ИФН γ (Г) в ПК здоровых детей (норма), ОАА-негативных, ОАА-позитивных и больных СД1.

муносупрессор, обладает широким спектром биологического действия. ИЛ-10 стимулирует рост стволовых клеток и тимоцитов, регулирует функцию лимфоидных и миелоидных клеток. В больших количествах он секретируется субпопуляцией Tr1 иммунорегуляторных CD4+CD25+FOXP3+клеток [5].

При инкубировании в культуре тканей ИЛ-10 с ОЛ животных и человека обнаружено защитное его действие от провоспалительных

цитокинов, вызывающих деструкцию бета-клеток. На основании этого большинство авторов склонны относить ИЛ-10 к антидиабетическим цитокинам [5, 38, 42, 43].

В наших исследованиях не обнаружено достоверной разницы в содержании ИЛ-10 в ПК между четырьмя обследуемыми группами детей (здоровых, ОАА-негативных, ОАА-позитивных и больных СД1) из-за значительных индивидуальных колебаний. Все же, как видно

из **рис. 2В**, медиана содержания ИЛ-10 у ОАА-позитивных детей составляла 1,5 (0-6,0) пг/мл, а у больных СД1 — 2,0 (0,5-8,6) пг/мл, против ОАА-негативных — 2,6 (0-8,0) пг/мл и здоровых детей — 2,5 (0-11,8) пг/мл.

Полученные нами результаты в определенной мере близки к таковым последних иммунологических исследований, проведенных на молекулярном уровне, показавшим, что при СД1 происходит резкое снижение продукции ИЛ-10 субтипом Тг1-клеток иммунорегуляторных CD4+CD25+FOXP3+субпопуляций лимфоцитов. У здорового человека эта субпопуляция благодаря «огромной секреции ИЛ-10» противодействует деструктивному влиянию провоспалительных цитотоксических Т-клеток на ОЛ [5, 6]. Естественно, полного совпадения наших данных с результатами, полученными этими авторами, быть не может, так как ими определялось количество ИЛ-10 локально на уровне островков (клетка к клетке), а нами — суммарная концентрация этого цитокина в ПК, в которую ИЛ-10 поступает из различных органов и тканей организма. Он также мог нейтрализоваться многочисленными другими факторами.

Интерфероны — провоспалительные цитокины, обладающие плейотропным действием, характеризующиеся прежде всего антивирусным, антипролиферативным и антинеопластическими свойствами, считаются важными модуляторами иммунной системы и реактивности.

Существует три класса ИФН: I — ИФН α (антивирусный), II — ИФН β (лимфотоксин), III — (эндотоксин). ИФН α — цитостатик, он наименее токсичен по сравнению с другими типами этого цитокина, широко применяется в лечении злокачественных новообразований [46, 47]. Повышение уровня ИФН α в ПК описано также у детей с генетической склонностью к СД1 в доклиническую стадию развития последнего [48]. Имеются также данные о том, что ИФН α играет центральную роль в ранней фазе развития СД1 у человека и участвует в поражении бета-клеток [48, 49]. Описаны также случаи развития СД у лиц, длительно лечившихся ИФН α [47].

При исследовании уровня циркулирующего ИФН γ и его продукции мононуклеарами ПК при СД1 у человека были получены неоднозначные результаты. По данным одних авторов [37, 50, 51], у детей и подростков с впервые выявленным СД1 отмечается значительное повышение

содержания ИФН γ в ПК и его продукции мононуклеарами после стимулирования митогенами. Высокий уровень ИФН γ в ПК был также описан у нормогликемических детей, генетически склонных к диабету, по сравнению с детьми, уже заболевшими СД1 [52]. Другие исследователи не находили существенного повышения содержания уровня ИФН γ в ПК у больных СД1 [53] или даже определяли его снижение [39, 54].

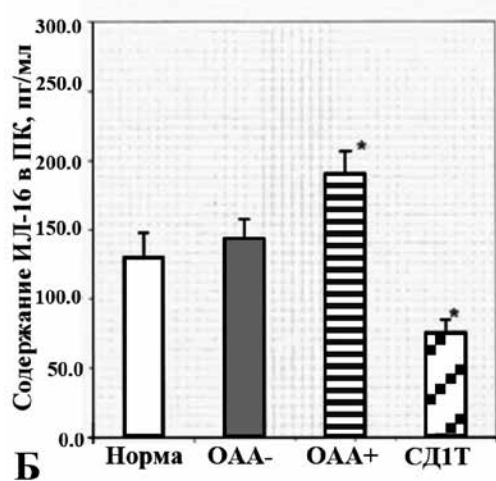
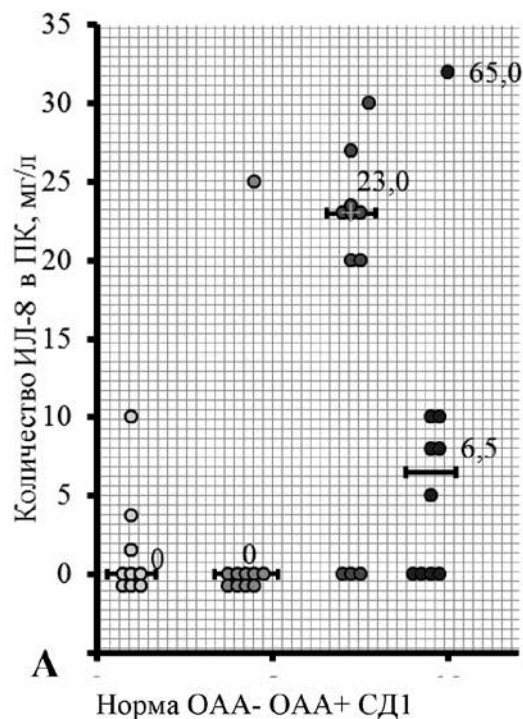
Нами [1, 3] не обнаружено достоверного изменения содержания ИФН γ в ПК у детей всех обследованных групп. Как видно из **рис. 2Г**, медиана содержания ИФН γ в ПК как ОАА-позитивных детей, больных СД1, так и ОАА-негативных и нормогликемических детей равнялась нулю. Возможно, это связано как с очень небольшим поступлением ИФН γ в циркуляцию, так и с недостаточной чувствительностью используемого нами метода определения этого цитокина. Все же, как видно из **рис. 2Г**, у четырех из 35 ОАА-позитивных детей содержание ИФН γ в ПК значительно превышало нормальные показатели и колебалось от 6 пг/мл до 22 пг/мл.

Хемокины

Интерлейкин-8 (CXCL8) — активный провоспалительный α -хемокин из семейства СХС, мощный хемоаттрактант, контролирующий миграцию циркулирующих Т-лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов из ПК в очаги воспаления. Одновременно он способствует повышению активности мигрирующих лейкоцитов, их адгезии к сосудистой стенке и диапедезу через нее [3, 55].

Информация о роли ИЛ-8 в патогенезе СД1 у человека весьма ограничена. По имеющимся данным [56, 57], содержание ИЛ-8 в сыворотке ПК больных СД1 значительно повышено. Публикации об уровне ИЛ-8 в ПК при предиабете в период выполнения программы ИДСД отсутствовали.

Собственные исследования, как видно из **рис. 3А**, показали, что у большинства ОАА-позитивных детей имело место выраженное повышение содержания ИЛ-8 в ПК, медиана составляла 23,0 (0-32) пг/мл, по сравнению с ОАА-негативными детьми — медиана 0 (0-0) пг/мл. У детей с уже возникшим СД1 повышение уровня ИЛ-8 в ПК выявлено у 6 из 10 обследованных, медиана равнялась 6,5 (0-65) пг/мл. Следовательно, проведенные исследования показывают, что наиболее высокое содержание ИЛ-8 характерно



* $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых детей

Рис. 3. Содержание хемокинов: ИЛ-8 (А) и ИЛ-16 (Б) в ПК здоровых детей (норма), ОАА-негативных, ОАА-позитивных и больных СД1.

для доклинических стадий развития СД1. Это наводит на мысль, что ИЛ-8 принимает участие в миграции аутореактивных клеток еще на самых ранних этапах развития аутоиммунного процесса в ОЛ, задолго до клинической манифестации заболевания, т.е. у еще «практически здорового» ребенка. По мере уменьшения числа функционирующих бета-клеток и ослабления иммунной реакции происходит снижение уровня ИЛ-8 в ПК, а следовательно, и уменьшение миграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Так как процесс деструкции бета-клетки носит сугубо индивидуальный характер, т.е. часть функционирующих бета-клеток у некоторых детей остается даже после развития заболевания, процесс миграции лейкоцитов в ОЛ хотя и ослабляется, но происходит. Таким образом, выявление наличия ИЛ-8 на начальной стадии СД1 может служить маркером, указывающим на сохранность резидуальных бета-клеток при уже развившемся заболевании, что имеет большое значение для выбора вида иммунотерапии.

Интерлейкин-16 — провоспалительный иммунорегуляторный цитокин, мощный хемотактант, обладающий широким спектром биологического действия. Наряду со свойством контролировать миграцию различных видов лейкоцитов (антигензависимых Т-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов), он способен также модулировать созревание и активность CD25+лимфоцитов и участвовать в регуляции CD4+ Th1-клеток [1, 3].

Известны отдельные работы о повышении уровня ИЛ-16 при аутоиммунных заболеваниях (бронхиальной астмой, экземе, множественной миеломе, болезни Крона и др.). Какая-либо информация о роли ИЛ-16 при СД1 до недавнего времени отсутствовала.

Впервые в литературе в 2004 г. были опубликованы наши данные [1, 3] о снижении уровня циркулирующего ИЛ-16 у детей с начальной стадией заболевания СД1. В дальнейших наших исследованиях, как видно из **рис. 3Б**, выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания ИЛ-16 в ПК у ОАА-позитивных детей, а также у уже заболевших СД1, по сравнению с ОАА-негативными и детьми контрольной группы. Полученные результаты недавно были подтверждены другими авторами [58] и цитируются зарубежными исследователями. Они указывают на значительную роль ИЛ-16 в механизме аутоиммунного процесса, приводящего к деструкции бета-клеток, и могут служить предсказанием его развития, т.е. быть биомаркером.

Таким образом, согласно современным представлениям, СД1 у человека является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся деструкцией инсулин-продуцирующих клеток [11, 59, 60]. Многолетние исследования, проведенные нами у ОАА-позитивных и ОАА-негативных детей с отягощенной наследственностью по СД1 [3], показали, что в сложных иммунных

механизмах, приводящих к развитию СД1, ключевую роль играют различные виды цитокинов и хемокинов. Этот процесс сопровождается значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α и хемокинов ИЛ-8 и ИЛ-16, которые также продуцируются клетками ОЛ, направляющих миграцию лимфоцитов в аутоиммунный процесс в ОЛ [61], а также снижением содержания иммунорегулирующих цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), секретируемых в основном субпопуляцией CD4+CD25+FOXP3+клеток [5, 45].

Полученные данные согласуются с недавно выдвинутой гипотезой, согласно которой ключевую роль в патогенезе СД1 играет нарушение баланса между провоспалительными эффекторными Т-лимфоцитами и иммунорегуляторными CD4+CD25+FOXP3+клетками [5], контролируемые ИЛ-2 [30]. Следовательно, при развитии СД1 происходит контррегуляция продиабетических и антидиабетических цитокинов. Кроме того, нами впервые показано, что этот контррегуляционный дисбаланс происходит на самой начальной, латентной стадии патогенеза СД1, которая, согласно последним публикациям [10, 62, 63], предшествует дисгликемии, т.е. следующей доклинической стадии развития заболевания. Естественно, большее значение при этом имеет и генетическая предрасположенность индивидуума, а также ряд других, пока еще неизвестных факторов. Полученные данные могут быть полезны при выборе вида иммуноинтервенции с целью профилактики и лечения СД1.

Заключение

Доклиническая латентная стадия развития СД1 у детей с генетической отягощенностью по данному заболеванию у ОАА-позитивных лиц, позитивных по наличию не менее двух видов аутоантител к антигенам островков Лангерганса (преимущественно GADA и IA-2A), характеризуется повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α) и хемокинов (ИЛ-8 и ИЛ-16) в крови при одновременном снижении содержания иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10). Полученные данные подтверждают гипотезу, что одним из ключевых механизмов патогенеза СД1 является дисбаланс между эффекторными цитоток-

сическими Т-клеточными и иммунорегуляторными цитокинами. Полученные данные могут быть полезны при выборе вида иммуноинтервенции с целью предупреждения и терапии СД1.

Список использованной литературы

1. Тронько НД, Попова ВВ, Зак КП, Маньковский БН. О научно-исследовательской проспективной программе «Иммунитет в доклинический период развития сахарного диабета 1 типа», созданной в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». *Эндокринология*. 2010;15(2):180-91. (Tron'ko ND, Popova VV, Zak KP, Man'kovsky BN. About the research prospective program «Immunity in the preclinical period of type 1 diabetes development», created in the State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine». *Endokrinolohiya*. 2010;15(2):180-91).
2. Зак КП, Попова ВВ. Предсказание развития сахарного диабета 1-го типа и диагностика его асимптомной фазы с помощью аутоантител к островкам Лангерганса поджелудочной железы у человека задолго до возникновения у него заболевания. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016;7(79):11-21. (Zak KP, Popova VV. Prediction of type 1 diabetes development and diagnosis of its asymptomatic phase using autoantibodies to the islets of Langerhans in human long before the onset of the disease. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2016;7(79):11-21).
3. Зак КП, Тронько НД, Попова ВВ, Бутенко АК. Сахарный диабет. Иммунитет. Цитокины. Київ: Книга плюс, 2015;485 с. (Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines. Kyiv: Knyha plyus, 2015; 485 p.).
4. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22 – IL-22R1 system. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014;13:21-38.
5. Hull CM, Peakman M, Tree TIM. Regulatory T cell dysfunction in type 1 diabetes: what's broken and how can we fix it? *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):1839-50.
6. Heuts F, Edner NM, Walker LSK. Follicular T helper cells: a new marker of type 1 diabetes risk? *Diabetes*. – 2017;66(2):258-60.
7. Viisanen T, Ihantola E-L, Nääntö-Salonen K. Circulating CXCR5+PD-1+ICOS+ follicular T helper cells are increased close to the diagnosis of type 1 diabetes in children with multiple autoantibodies. *Diabetes*. 2017;66(2):437-47.
8. Зак КП, Попова ВВ, Грузов МА, Хоменко БМ, Афанасьева ВВ, Малиновская ТН, и др. Итоги двадцатилетних исследований иммунитета в доклиническую фазу развития сахарного диабета 1-го типа у детей по программе ИДСД: 1. Лейкоцитарный состав и иммунофенотип лимфоцитов крови. *Эндокринология*. 2017; 22(3):201-10. (Zak KP, Popova VV, Gruzov MA, Khomenko BM, Afanasyeva VV, Malinovskaya TN, et al. Results of 20 year studies on immunity at the preclinical phase of type 1 diabetes development in children according to the IPDM program: 1. Leukocyte composition and immune phenotype of blood lymphocytes. *Endokrinolohiya*. 2017;22(3):201-10).
9. Зак КП, Попова ВВ. Цитокины и сахарный диабет 1-го типа у человека (Обзор с включением собственных данных). *Укр мед часопис*. 2006;1(51):78-89. (Zak KP, Popova VV. Cytokines in human type 1 diabetes mellitus (Review and own data). *Ukr Med chasopys*. 2006;1(51):78-89).
10. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1964-74.
11. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. 2017 Aug;60(8):1370-81.
12. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(14):3720-32.
13. Mandrup-Poulsen T. Interleukin-1 antagonism: a study companion for immune tolerance induction in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2014;63(6):1833-5.
14. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia*. 1996;39(4):1005-29.

Оригінальні дослідження

15. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, Lo SSS, Hawa M, Viberti GC, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia*. 1996;39(1):60-9.
16. Ronn SG, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. Diabetes and suppressors of cytokine signaling proteins. *Diabetes*. 2007;56(2):541-8.
17. Uno S, Imagawa A, Okita K, Sayama K, Moriwaki M, Iwahashi H, et al. Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor- α in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(5):596-601.
18. Chen YG, Cabrera SM, Jia S, Kaldunski ML, Kramer J, Cheong S, et al. Molecular signatures differentiate immune states in type 1 diabetic families. *Diabetes*. 2014;63(11):3960-73.
19. Rabinovitch A. Immunoregulation by cytokines in autoimmune diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2003;520(5):159-93.
20. Störling J, Binzer J, Andersson AK, Züllig RA, Tonnesen M, Lehmann R, et al. Nitric oxide contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta cells via potentiation of JNK activity and inhibition of Akt. *Diabetologia*. 2005;48(10):2039-50.
21. Russel MA, Morgan NG. Interleukin-6 potentiates the cytotoxic actions of both interleukin-1 β and palmitate in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2012;55(Suppl 1):A-492.
22. Galassetti PR, Iwanaga K, Crisostomo M, Zaldivar FP, Larson J, Pescatello A. Inflammatory cytokine, growth factor and counterregulatory responses to exercise in children with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(1):16-24.
23. Pham MN, Kolb H, Mandrup-Poulsen T. Adiponectin levels negatively associate with beta cell function in type 1 diabetes, in contrast to leptin and resistin. *Diabetologia*. 2011 (B);54(Suppl 1).
24. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):412-8.
25. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care*. 2015;38(6):989-96.
26. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012 Jan 19;119(3):651-65.
27. Tse MCL, Herlea-Pana O, Brobst D, Yang X, Wood J, Hu X, et al. Tumor necrosis factor- α promotes phosphoinositide 3-kinase enhancer A and AMP-activated protein kinase interaction to suppress lipid oxidation in skeletal muscle. *Diabetes*. 2017 Jul;66(7):1858-70.
28. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: Metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62(11):3766-74.
29. Yu A, Snowwhite I, Vendrame F, Rosenzweig M, Klatzman D, Pugliese A, et al. Selective IL-2 responsiveness of regulatory T cells through multiple intrinsic mechanisms supports the use of low-dose IL-2 therapy in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(6):2172-83.
30. Yang JH, Cutler AJ, Ferreira RC, Reading JL, Cooper NJ, Wallace C, et al. Natural variation in Interleukin-2 sensitivity influences regulatory T-cell frequency and function in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015; 64(11):3891-02.
31. Hussain MJ, Maher J, Warnock T, Vats A, Peakman M, Vergani D. Cytokine overproduction in healthy first degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia*. 1998;41(3):343-9.
32. Aharoni D, Mor A, Bistrizer T. Aberrant Th1/Th2 cytokine secretory pattern in pre-IDDM high risk individuals. *Abstr Book 4th Immunol Diabet Soc Congr. (Rome, November, 12-15, 1999)*. 1999:119.
33. Rapoport MJ, Bistrizer T, Aharoni D, Weiss M, Ramot Y, Buchs A, et al. Th/Th2 cytokine secretion of first degree relatives of T1DM patients. *Cytokine*. 2005;30(5):219-27.
34. Tomoda T, Kurashige T, Taniguchi T. Imbalance of the interleukin 2 system in children with IDDM. *Diabetologia*. 1994;37(5):476-82.
35. Marchase RB, Chen PY, Su Z. Lymphocytes from subjects with type 1 diabetes are deficient in capacitative calcium entry: implications to immune function, cytokine production, and T cell subset representation. *Abstr Book 4th Immunol Diabet Soc Congr (Rome, 12-15 November 1999)*. 1999:82.
36. Herold KC, Burton JB, Francois F, Poumian-Ruiz E, Glandt M, Bluestone JA. Activation of human T cells by FcR nonbinding anti-CD3 mAb, hOKT3 γ 1 (Ala-Ala). *J Clin Invest*. 2003;111(3):409-18.
37. Rapoport MJ, Mor A, Vardi P, Ramot Y, Winker R, Hindi A, et al. Decreased secretion of Th2 cytokines precedes Up-regulated and delayed secretion of Th1 cytokines in activated peripheral blood mononuclear cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Autoimmun*. 1998;11(6):635-42.
38. Tong J, Fujimoto WY, Kahn SE, Weigle DS, McNeely MJ, Leonetti DL, et al. Insulin, C-peptide, and leptin concentrations predict increased visceral adiposity at 5- and 10-year follow-up in nondiabetic Japanese Americans. *Diabetes*. 2005; 54(4):985-90.
39. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2002;109(1):131-40.
40. Chang Y, Piao SL, Gao S, Zheng DM. Regulatory effects of micronutrient complex on the expression of Th1 and Th2 cytokines in diabetic C57BL mice. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2005;31(1):64-6.
41. Kallmann BA, Lampeter EF, Hanifi-Moghaddam P, Hawa M, Leslie RD, Kolb H. Cytokine secretion patterns in twins discordant for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1999;42(9):1080-5.
42. Santangelo C, Marchetti P, Marselli L. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) in cytokine-induced human islet cell damage. *Diabetologia*. 2001;44(Suppl 1):A-41.
43. Hedman M, Faresjo M, Axelsson S. Suppressed Th1 and induced naïve T-cell phenotype in type 1 diabetes children. *Diabetologia*. 2007;50(Suppl 1):191.
44. Bonato V, Dionisi S, Vendrame F. Oral probiotic administration in the NOD mouse induces systemic and islet IL-10 production and down regulates pancreatic expression of proinflammatory cytokine and chemokines. *Diabetologia*. 2005;48(Suppl 1):A-193.
45. Tree TI, Lawson J, Edwards H, Skowera A, Arif S, Roep BO, et al. Naturally arising human CD4 T-cells that recognize islet autoantigens and secrete interleukin-10 regulate proinflammatory T-cells responses via linked suppression. *Diabetes*. 2010;59(6):1451-60.
46. Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП. Вопросы иммунохимиотерапии метастазирующей почечно-клеточной карциномы (по материалам последних международных конгрессов урологов и собственные исследования). *Журн. АМН України*. 2008;14(1):94-104. (Vozianov AF, Butenko AK, Zak KP. Problems of immunotherapy metastasizing renal cell carcinomas (based on the latest international congresses materials of urologists and own researches). *Zhurn. AMN Ukrainy*. 2008;14(1):94-104).
47. Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наукова думка, 1998;315 с. (Vozianov AF, Butenko AK, Zak KP. Cytokines. Biological and antitumor properties. Kiev: Naukova Dumka, 1998; 315 p.).
48. Ferreira RC, Guo H, Coulson RM, Smyth DJ, Pekalski ML, Burren OS, et al. A type I interferon transcriptional signature precedes autoimmunity in children genetically at risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(7):2538-50.
49. Marroqui L, Dos Santos RS, Op de Beeck A, Coomans de Brachène A, Marselli L, Marchetti P, et al. Interferon- α mediates human beta cell HLA class I overexpression, endoplasmic reticulum stress and apoptosis, three hallmarks of early human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Apr;60(4):656-67.
50. Nicoletti F, Conget I, Di Marco M, Di Marco R, Mazzarino MC, Bendtzen K, et al. Serum concentrations of the interferon- γ -inducible chemokine IP-10/CXCL10 are augmented in both newly diagnosed type 1 diabetes mellitus patients and subjects at risk of developing the disease. *Diabetologia*. 2002;45(8):1107-10.
51. Durinovic-Belló I, Riedl M, Rosinger S, Maisel N, Kalbacher H, Deeg M, et al. Th2 dominance of T helper cell response to preproinsulin in individuals with preclinical type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958(4):209-13.
52. Faresjo M, Hedman M, Cilio C. Markers associated with T-regulatory cells are induced at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(Suppl 1):279.
53. Beyan H, Humphreys RE, Leslie RDG. Study of T cell response to II Key/MHC class II epitope hybrid peptides in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(Suppl 1): A-99.
54. Qin H, Lee IF, Panagiotopoulos C, Wang X, Chu AD, Utz PJ, et al. Natural killer cells from children with type 1 diabetes have defects in NKG2D-dependent function and signaling. *Diabetes*. 2011;60(3):857-66.
55. Delves PJ, Roitt IM. Advance in immunology: The immune system. *New Engl J Med*. 2000;343(1):37-49.
56. Erbaçi AB, Tarakçioğlu M, Coskun Y, Sivasli E, Sibel Namiduru E. Mediators of inflammation in children with type 1 diabetes mellitus: cytokines in type 1 diabetic children. *Clin Biochem*. 2001;34(8):645-50.

57. Lo Hui-Chen, Lin Su-Chen, Wang Yu-Mei. The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2004;37(8):666-72.
58. Yeung WCG, Al-Shabeeb A, Pang CNI, Wilkins MR, Cateau J, Howard NJ, et al. Children with islet autoimmunity and enterovirus infection demonstrate a distinct cytokine profile. *Diabetes.* 2012;61(15):1500-8.
59. Eisenbarth GS, Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(2):146-55.
60. Atkinson MA, von Herrath M, Powers AC, Clare-Salzler M. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes — considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes Care.* 2015;38(6):979-88.
61. Yoshimatsu G, Kunnathodi F, Saravanan PB, Shahbazov R, Chang C, Darden CM, et al. Pancreatic β -cell-derived IP-10/CXCL10 isletokine mediates early loss of graft function in islet cell transplantation. *Diabetes.* 2017 Nov;66(11):2857-67.
62. Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, Beam CA, Krischer JP, Greenbaum CJ, et al. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care.* 2015 Feb;38(2):271-6.
63. Nathan BM, Boulware D, Geyer S, Atkinson MA, Colman P, Goland R, et al. Dysglycemia and index60 as prediagnostic end points for type 1 diabetes prevention trials. *Diabetes Care.* 2017 Dec; 40(12): 1494-500.

(Надійшла до редакції 19.04.2018 р.)

Підсумки двадцятирічних досліджень імунітету в доклінічну фазу розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей за Програмою ІДЦД: 2. Вміст різних видів цитокінів і хемокінів у крові

**В.В. Попова, К.П. Зак, С.В. Мельниченко,
Т.М. Малиновська, К.М. Тронько, Я.А. Саєнко,
А.В. Куликовська, І.В. Гончар**

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

Резюме. Мета — дослідити вміст різних видів цитокінів і хемокінів у крові нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю на передклінічній, прихованій стадії розвитку цукрового діабету 1-го типу (ЦД1), що встановлювалася на підставі визначення титру аутоантитіл до панкреатичних острівців (ОАА) Лангерганса. **Методи.** Обстежено 561 нормоглікемічну дитину за Програмою ІДЦД, яких розподілили на чотири підгрупи: 1) 104 дитини — ОАА-негативні без генетичної схильності до ЦД1 (контроль); 2) 296 пацієнтів — ОАА-негативні з генетичною схильністю до ЦД1; 3) 161 дитина — ОАА-позитивні щонайменше до двох видів ОАА (GADA і IA-2A); 4) 86 хворих дітей із клінічним дебютом ЦД1 із групи ОАА-позитивних пацієнтів. Визначення вмісту цитокінів у сироватці крові (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІФН γ , ЧНП) і хемокінів (ІЛ-8 та ІЛ-16) виконували імуноферментним методом ELISA з використанням набору реактивів фірм DIACLONE (Франція) і DRG (США). **Результати.** У нормоглікемічних дітей, позитивних щонайменше до двох острівцевих аутоантитіл (GADA і IA-2A), у найбільш ранню, приховану, передклінічну стадію ще перед розвитком дисглікемії значно підвищуються рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ЧНП) і хемокінів (ІЛ-8/СХСЛ8 і ІЛ-16) і знижується вміст у крові імунорегуляторних цитокінів, надто ІЛ-4 і ІЛ-10. Із

розвитком дисглікемії зміни рівнів цитокінів прогресують. На час клінічної маніфестації ЦД1 у низки пацієнтів підвищені титри ОАА та рівні прозапальних цитокінів можуть зберігатися, вказуючи, що у частини з них деякі інсулін-продуруючі клітини залишаються незруйнованими попри виникнення захворювання, що може слугувати маркером у виборі виду замісної терапії. **Висновок.** Одним із ключових механізмів патогенезу ЦД1 є дисбаланс між прозапальними та регуляторними цитокінами.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, передклінічна стадія, цитокіни, хемокіни.

Results of twenty years studies on immunity at the preclinical phase of type 1 diabetes mellitus development in children according to the IPDM program: 2. Content of various types of cytokines and chemokines in the blood

**V.V. Popova, K.P. Zak, S.V. Melnichenko,
T.N. Malinovskaya, Ye.N. Tronko, Ya.A. Sayenko,
A.V. Kulikovskaya, I.V. Gonchar**

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

Abstract. The aim is to study the content of various types of cytokines and chemokines in the blood of normoglycemic children with burdened heredity which are at the preclinical latent stage of type 1 diabetes mellitus (T1DM) development, that was established on the basis of determining autoantibody titer to the pancreatic islets (OAA) of Langerhans. **Methods.** To survey 561 normoglycemic children according to the IPDM program, they were divided into four subgroups: 1) 104 — OAA-negative ones without genetic predisposition to T1DM (control); 2) 296 — OAA-negative with a genetic predisposition to T1DM; 3) 161 — OAA-positive to at least two OAA (GADA and IA-2A) and 4) 86 — those affected with T1DM. Determination of cytokine (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ , TNF α) and chemokine (IL-8 and IL-16) content in blood serum was performed by ELISA using a reagents set of DIACLONE (France) and DRG (USA) firms. **Results.** It has been established that a significant increase in the level of proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 and TNF α), chemokines (IL-8 / CXCL8 and IL-16) and decrease in the level of immunoregulatory cytokines, especially IL-4 and IL-10 were observed in the earliest preclinical stage in normoglycemic children positive for at least two islet autoantibodies (GADA and IA-2A). With the development of dysglycemia, the change in the level of cytokines was progressed. When clinically diagnosed T1DM occurs, the elevated titer of OAA and the level of proinflammatory cytokines can be preserved in some patients, indicating that some of them have insulin-producing cells remaining not destroyed despite the onset of the disease and that can serve as a marker for choosing the type of substitution therapy. **Conclusion.** One of the key mechanisms of the T1DM pathogenesis is the imbalance between proinflammatory and regulatory cytokines.

Keywords: type 1 diabetes, preclinical stage, cytokines, chemokines.

Взаємозв'язок між мозковою перфузією та когнітивними порушеннями у хворих на цукровий діабет 2-го типу за даними нейропсихологічних тестів

Н.М. Жердьова¹,
С.С. Макеєв²,
Б.М. Маньковський¹

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

² Державна установа «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України»

Резюме. Більшість науковців вказують на погіршення церебральної перфузії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Але дослідження церебрального кровотоку в таких хворих із використанням однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) є поодинокими. Тому **метою** даного дослідження було вивчення взаємозв'язку між станом мозкової перфузії та когнітивною функцією за даними нейропсихологічних тестів у хворих на ЦД2. **Матеріал і методи.** До дослідження включено 94 пацієнти із ЦД2 — 62 жінки та 32 чоловіки, середній вік яких становив $62,12 \pm 0,57$ року, тривалість ЦД2 — $9,7 \pm 0,69$ року, рівень глікованого гемоглобіну — $8,14 \pm 0,13\%$. Оцінку порушень когнітивних проявів проводили за допомогою нейропсихологічних тестів: «5 слів», MMSE, БЛД, «Малювання годинника», RAVLT, Брікстона, TMT, DSFB, Verbal fluency test, Test symbol, Stroop color test. Церебральний кровотік оцінювали з використанням ОФЕКТ. Кількісне вимірювання проводили як для всього мозку, так і для певних ділянок обох півкуль: фронтальної, потиличної, тім'яної та скроневої, а також мозочка, хвостатого ядра, пугамени та таламуса. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS версія 23 для Windows. **Результати.** Виявлено негативний взаємозв'язок між мозковою перфузією у фронтальній ділянці, хвостатому ядрі, таламусі, скроневої ділянці та порушенням функції пам'яті. Наявність негативного зв'язку встановлено між станом виконавчої функції та перфузією у фронтальній ділянці, корі головного мозку з обох боків, лівій парієтальній, потиличній, скроневої ділянках головного мозку з обох боків і лівій частині пугамени. **Висновки.** У пацієнтів із ЦД2 порушення когнітивних функцій пов'язано зі зниженням мозкового кровотоку. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, когнітивні порушення, мозковий кровотік, нейропсихологічні тести.

* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: nadejda05.1977@gmail.com

© Н.М. Жердьова, С.С. Макеєв, Б.М. Маньковський

Мозкова перфузія тісно пов'язана з метаболізмом головного мозку, і більшість досліджень вказують на її погіршення в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [1, 2]. Результати вивчення взаємозв'язку між церебральним кровообігом і когнітивною функцією у хворих на ЦД різняться: одні автори знаходять вплив церебрального кровообігу на когнітивну функцію [2-4], інші стверджують, що зміни мозкової гемодинаміки не відіграють значної етіологічної ролі в розвитку когнітивної дисфункції [5].

Можливо, різниця в отриманих даних залежить від методів діагностики, які використовували в дослідженнях, таких як фазово-контрастна магнітно-резонансна ангіографія (PC-MRA), магнітно-резонансне артеріальне маркування (ASL), які є неінвазивними. Лише поодинокі автори використовували однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ) для оцінки церебральної перфузії в пацієнтів із ЦД. Проведені дослідження або не виключали пацієнтів із ЦД2 і депресивними розладами [5], або проводились у хворих на ЦД1 [6-8].

Метою даного дослідження було вивчення взаємозв'язку між станом мозкової перфузії та когнітивною функцією у хворих на ЦД2 за даними нейропсихологічних тестів.

Матеріал і методи

До дослідження було включено 94 пацієнти із ЦД2. Критерії включення: вік від 50 до 70 років, наявність ЦД2, збережена здатність спілкуватися і розуміти завдання, вміння читати та писати українською або російською мовами, згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність ЦД іншого типу, депресії, інсульту, черепно-мозкової травми в анамнезі, алкогольної залежності, професійних захворювань, які могли б справляти вплив на результати дослідження.

Оцінку проявів когнітивних порушень проводили за допомогою таких методів: тест «5 слів», шкала оцінки психічного статусу (MMSE) [9], батарея тестів на лобну дисфункцію (БЛД) [10], тест «Малювання годинника» [11], Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) 3 частини – безпосереднє відтворення (частини 1-5), відстрочене відтворення, функція розпізнавання [12, 13], тест Брікстона (ТБ) [14], Trail making test (TMT) частини А та В [14], Digit span forward

and backward (DSFB) [15, 16], Verbal fluency test (VF) частина «тварини» [14], Test symbol 120 с (TS)[14], Stroop color test частини 1-3 (SCT) [14].

З метою оцінки депресивних розладів використовували 2 опитувальники: Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) і Hospital Anxiety and Depression (HAD). Якщо хворий набрав за даними шкали CES-D 19 балів, а за опитувальником HAD – 11 і більше балів, це розцінювали як показник наявності депресії [17, 18] і пацієнта виключали з дослідження.

Перед початком дослідження пацієнтам визначали глікемію для виключення впливу гіпоглікемії (нижче від 3,9 ммоль/л) або гіперглікемії (понад 15,0 ммоль/л) на результати дослідження.

Церебральний кровообіг оцінювали, використовуючи ОФЕКТ – неінвазивну методику, що генерує томографічні зображення розподілу специфічного радіофармпрепарату, який може відображати мозкову перфузію. Обсяг вимірюваного випромінювання відповідає інтенсивності кровообігу в мозку, яка тісно пов'язана з метаболічною активністю. Сканування ОФЕКТ із матрицею 128×128 виконано на томографічній гамма-камері E.Cam 180 (Siemens). Попередньо за 10 хвилин перед томографією пацієнтам проводили ін'єкцію перфузійного радіофармпрепарату – гексаметилпропіленаміноксиму (^{99m}Tc-ГМІАО) активністю 740-1110 МБк.

ОФЕКТ проводили з використанням клінічних програм Symbia.net (Siemens). Корекцію руху виконували вручну, також застосовували ітеративну реконструкцію OSEM2D із 4 підмножинами та 12 ітераціями. Згладжування проводили з гауссовим фільтром 10 мм. Застосовували автоматичну версію корекції ослаблення Чанга. Отримані результати сканування кількісно оцінювали з використанням програмного забезпечення кількісного визначення Neurogam від Siemens версії 5.3. Це визначення проводили шляхом порівняння результатів сканування з базою даних перфузії головного мозку 24 здорових людей похилого віку. Відмінності в перфузії позначалися в стандартних відхиленнях від бази даних. Кількісне вимірювання проводили як для всього мозку, так і для певних ділянок обох півкуль: фронтальної, потиличної, тім'яної та скроневої, також мозочка, хвостатого ядра, путамену та таламуся.

Оригінальні дослідження

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS версія 23 для Windows. Для отримання демографічних даних використовували описову статистику та наводили їх як середнє значення \pm середнє відхилення або як відсотки. Для виявлення взаємозв'язку між станом мозкової перфузії та результатами нейропсихологічних тестів використовували аналіз лінійної регресії та наводили дані у вигляді нестандартизованого коефіцієнта (B) і 95% довірчого інтервалу для B (95% ДІ) з поправкою на стать, вік і рівень освіти. Рівень освіти розраховували за тривалістю освіти. Різницю вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клініко-демографічні характеристики пацієнтів наведено в таблиці 1.

Виявлено негативний зв'язок між станом когнітивної функції за даними тесту БЛД і мозковою перфузією в лівій півкулі мозочка, лівій парієтальній ділянці та лівій частині кори головного мозку (табл. 2).

Також встановлено негативний взаємозв'язок між мозковою перфузією в лівій фронтальній ділянці, корі головного мозку, хвостатому ядрі лі-

Таблиця 1. Характеристика хворих на цукровий діабет 2-го типу

Показник	M \pm m або %
Стать (жінки/чоловіки)	62/32
Вік, роки	62,12 \pm 0,57
Рівень освіти, роки	14,75 \pm 0,29
Тривалість ЦД, роки	9,70 \pm 0,69
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,55 \pm 1,06
Глікемія плазми натще (ГПН), ммоль/л	9,21 \pm 0,29
Глікований гемоглобін, %	8,14 \pm 0,13
Діабетична ретинопатія	19,1
Діабетична нейропатія	63,8
Наявність в анамнезі інфаркту міокарда	10,6
Гіпоглікемії за останні 3 місяці	18,1
Кардіальна автономна нейропатія	50
Швидкість клубочкової фільтрації, кг/хв/1,73 м ²	79,87 \pm 1,52
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	146,10 \pm 2,28
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	84,27 \pm 1,11
Загальний холестерин у крові, ммоль/л	5,57 \pm 0,12
Тригліцериди в крові, ммоль/л	2,51 \pm 0,14

воруч і станом пам'яті за даними тесту RALVT. Негативну кореляцію виявлено між станом пам'яті за результатами тесту RALVT і мозковою перфузією в лівій скроневій ділянці та таламусі з обох боків. Негативний взаємозв'язок визначено між когнітивною функцією за даними тесту ТМТ (частинами А та В) і станом крово-

Таблиця 2. Взаємозв'язок між станом мозкового кровотоку та когнітивними функціями, B (95% ДІ)

Кровобіг у ділянці мозку	MMSE	БЛД	Тест «Малювання годинника»	Тест «5 слів»
Права фронтальна ділянка	0,03 (-0,03/0,09) $p=0,36$	-0,07 (-0,15/0,01) $p=0,06$	-0,06 (-0,15/0,03) $p=0,16$	0,03 (-0,05/0,11) $p=0,48$
Ліва фронтальна ділянка	0,02 (-0,04/0,09) $p=0,42$	-0,06 (-0,13/0,01) $p=0,08$	-0,06 (-0,13/0,02) $p=0,15$	-0,01 (-0,08/0,06) $p=0,76$
Кора головного мозку праворуч	0,01 (-0,05/0,08) $p=0,66$	-0,07 (-0,14/0,00) $p=0,06$	-0,04 (-0,13/0,03) $p=0,22$	0,02 (-0,05/0,09) $p=0,59$
Кора головного мозку ліворуч	0,00 (-0,06/0,06) $p=0,94$	-0,07 (-0,14/-0,01) $p=0,03$	-0,04 (-0,11/0,03) $p=0,28$	-0,01 (-0,08/0,06) $p=0,82$
Мозочок, права частка	-0,02 (-0,11/0,06) $p=0,54$	-0,06 (-0,15/0,04) $p=0,26$	-0,03 (-0,14/0,07) $p=0,57$	-0,02 (-0,08/0,13) $p=0,65$
Мозочок, ліва частка	-0,03 (-0,11/0,05) $p=0,47$	-0,11 (-0,20/-0,01) $p=0,03$	-0,04 (-0,15/0,06) $p=0,42$	-0,10 (-0,11/0,09) $p=0,85$
Права парієтальна ділянка	0,09 (-0,06/0,26) $p=0,23$	-0,08 (-0,17/0,01) $p=0,06$	-0,06 (-0,16/0,04) $p=0,23$	0,05 (-0,04/0,15) $p=0,29$
Ліва парієтальна ділянка	-0,04 (-0,09/0,07) $p=0,91$	-0,1 (-0,19/-0,01) $p=0,03$	-0,02 (-0,12/0,08) $p=0,65$	0,02 (-0,07/0,12) $p=0,63$
Права потилична ділянка	-0,00 (-0,08/0,08) $p=0,95$	-0,07 (-0,17/0,02) $p=0,34$	-0,02 (-0,13/0,08) $p=0,64$	0,01 (-0,09/0,11) $p=0,88$
Ліва потилична ділянка	-0,01 (-0,10/0,07) $p=0,72$	-0,08 (-0,18/0,01) $p=0,18$	-0,03 (-0,14/0,07) $p=0,58$	-0,01 (-0,12/0,08) $p=0,74$
Права скроневіа ділянка	0,03 (-0,05/0,11) $p=0,41$	-0,07 (-0,16/0,01) $p=0,09$	-0,02 (-0,12/0,08) $p=0,66$	-0,03 (-0,10/0,09) $p=0,95$
Ліва скроневіа ділянка	0,01 (-0,06/0,08) $p=0,80$	-0,06 (-0,14/0,02) $p=0,12$	-0,01 (-0,10/0,07) $p=0,75$	-0,02 (-0,11/0,06) $p=0,59$
Таламус праворуч	-0,06 (-0,17/0,05) $p=0,27$	-0,08 (-0,21/0,04) $p=0,17$	0,04 (-0,09/0,18) $p=0,55$	-0,07 (-0,21/0,06) $p=0,26$
Таламус ліворуч	-0,08 (-0,32/0,02) $p=0,13$	-0,06 (-0,18/0,06) $p=0,34$	0,10 (-0,03/0,24) $p=0,14$	-0,01 (-0,15/0,11) $p=0,81$
Хвостате ядро праворуч	-0,02 (-0,11/0,08) $p=0,75$	-0,07 (-0,18/0,03) $p=0,18$	0,08 (-0,04/0,20) $p=0,17$	-0,09 (-0,21/0,02) $p=0,11$
Хвостате ядро ліворуч	-0,02 (-0,12/0,07) $p=0,64$	-0,10 (-0,21/0,01) $p=0,06$	0,08 (-0,04/0,21) $p=0,17$	-0,08 (-0,21/0,03) $p=0,15$
Путамен праворуч	0,05 (-0,08/0,18) $p=0,42$	-0,07 (-0,23/0,07) $p=0,31$	0,01 (-0,16/0,18) $p=0,88$	0,03 (-0,13/0,19) $p=0,71$
Путамен ліворуч	0,11 (-0,02/0,26) $p=0,11$	-0,07 (-0,24/0,09) $p=0,40$	0,10 (-0,08/0,28) $p=0,27$	-0,03 (-0,21/0,14) $p=0,72$

бігу в правій і лівій фронтальних і скроневій ділянках, корі головного мозку. Також негативну кореляцію встановлено між станом мозкової перфузії в лівій фронтальній ділянці, корі головного мозку з обох боків, лівій парієтальній, потиличній ділянках, скроневій частині головного мозку з обох боків, лівій частині путамену та порушенням когнітивної функції за оцінкою SCT. Виявлено негативний взаємозв'язок між даними оцінки когнітивної функції за допомогою ST і мозковою перфузією у фронтальній ділянці головного мозку праворуч і ліворуч (табл. 3).

У даному дослідженні виявлено зв'язок між показниками деяких когнітивних функцій і станом церебрального кровотоку в різних ділянках головного мозку. В іншому дослідженні в пацієнтів із ЦД2 було визначено асоціацію між когнітивними порушеннями, а саме уваги, швидкості обробки інформації, виконавчих функцій і станом мозкового кровотоку, але автори вивчали лише загальний мозковий кровотік [19]. Наразі ми не знайшли інших публікацій, які б наводили результати вивчення стану мозкової перфузії в окремих ділянках за допомогою методу ОФЕКТ і його зв'язку з когнітивними порушеннями у хворих на ЦД2. У загальній популяції встановлено позитивну асоціацію стану церебрального кровотоку з когнітивними функціями (надто зі швидкістю обробки інформації та виконавчими функціями). Як акцентують дослідники, цю асоціацію було пов'язано з наявністю атрофічних процесів у мозку [20]. Крім того, результати дослідження [21] показали, що церебральна гіперперфузія асоціюється з когнітивними порушеннями та хворобою Альцгеймера. До того ж останні дослідження результатів автопсії головного мозку у хворих на ЦД вказують, що судинне ураження мозку є ключовою неврологічною детермінантою підвищеного ризику розвитку деменції в таких пацієнтів [22].

Отже, дане дослідження показало, що порушення когнітивних функцій за даними тестів RALVT, TMT, SCT пов'язано зі зниженням інтенсивності мозкового кровотоку в пацієнтів із ЦД2.

Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 2-го типу виявлено негативний взаємозв'язок між станом мозкової перфузії у фронтальній ділянці, хвостатому ядрі, таламусі, скроневій ділянці

та порушенням функції пам'яті за даними тесту RALVT.

2. Визначено негативний зв'язок між станом когніції за показниками тесту ТМТ і характеристиками кровотоку у фронтальній ділянці, корі головного мозку та скроневій частці.
3. Встановлено негативний зв'язок між станом виконавчої функції за тестом SCT і показниками перфузії у фронтальній ділянці, корі головного мозку з обох боків, лівій парієтальній, потиличній ділянках, скроневій частці головного мозку з обох боків і лівій частині путамену.

Список використаної літератури

1. de Vries EF, van Waarde A, Leenders KL. PET and SPECT in Neurology. RA Dierckx and A Otte (Eds.). Berlin: Springer. 2014.
2. Rusinek H, Ha J, Yau PL, Storey P, Tirsi A, Tsui WH, et al. Cerebral perfusion in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Jan;35(1):95-102.
3. Tiehuis AM, Vincken KL, van den Berg E, Hendrikse J, Manschot SM, Mali WP, et al. Cerebral perfusion in relation to cognitive function and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008 Jul;51(7):1321-6.
4. Xia W, Rao H, Spaeth AM, Huang R, Tian S, Cai R, et al. Blood pressure is associated with cerebral blood flow alterations in patients with T2DM as revealed by perfusion functional MRI. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(48):e2231.
5. Jansen JF, van Bussel FC, van de Haar HJ, van Osch MJ, Hofman PA, van Boxtel MP, et al. Cerebral blood flow, blood supply, and cognition in Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep.* 2016 Dec 5;6(1):10.
6. Quirce R, Carril JM, Jiménez-Bonilla JF, Amado JA, Gutiérrez-Mendiguchia C, Banzo I, et al. Semi-quantitative assessment of cerebral blood flow with 99mTc-HMPAO SPET in type I diabetic patients with no clinical history of cerebrovascular disease. *Eur J Nucl Med.* 1997 Dec;24(12):1507-13.
7. Jiménez-Bonilla J, Carril JM, Quirce R, Amado JA, Hernández A, Vallina NK, et al. [Perfusion SPECT with (99m)Tc-HMPAO in type I diabetics with no background of central neurologic symptoms. a study of activation with acetazolamide]. *Rev Esp Med Nucl.* 2000 Jun;19(3):187-91.
8. Keymeulen B, de Metz K, Cluydts R, Bossuyt A, Somers G. Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime single-photon emission tomography of regional cerebral blood flow in insulin-dependent diabetes. *Eur J Nucl Med.* 1996 Feb;23(2):163-8.
9. 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.
10. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000 Dec 12;55(11):1621-6.
11. Agrell B, Dehljn O. The clock-drawing test. *Age and Ageing.* 1998;27:399-403.
12. Lezak M. *Neuropsychological assessment.* Oxford: Oxford University Press, 2012.
13. Schoenberg MR, Dawson KA, Duff K, Patton D, Scott JG, Adams RL. Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006 Oct;21(7):693-703.
14. Atkinson TM, Ryan JP. The use of variants of the trail making test in serial assessment: A construct validity study. *J Psychoeducational Assessment.* 2008;26:42-53.
15. Bor D, Owen AM. A common prefrontal-parietal network for mnemonic and mathematical recoding strategies within working memory. *Cerebral Cortex.* 2007;17:778-86.
16. Owen AM, Lee AC, Williams EJ. Dissociating aspects of verbal working memory within the human frontal lobe: Further evidence for a

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Взаємозв'язок між станом мозкового кровообігу та характеристиками когнітивних функцій за допомогою нейропсихологічних тестів, В (95% ДІ)

Ділянка мозку	RALVT 1-5	RALVT, повтор	RALVT, розпізнавання	TMT частина А	TMT частина В	Stroop, частина 2	Stroop, частина 3
Права фронтальна ділянка	-0,005 (-0,011/0,01) p=0,89	-0,004 (-0,012/0,004) p=0,28	0,001 (-0,059/0,060) p=0,98	-0,022 (-0,040/-0,003) p=0,02	-0,005 (-0,015/0,004) p=0,28	-0,007 (-0,017/0,003) p=0,14	-0,009 (-0,018/0,00) p=0,06
Ліва фронтальна ділянка	-0,007 (-0,012/-0,002) p=0,006	-0,007 (-0,014/0,000) p=0,04	0,003 (-0,051/0,057) p=0,92	-0,026 (-0,042/-0,010) p=0,002	-0,010 (-0,019/-0,001) p=0,02	-0,010 (-0,018/-0,001) p=0,03	-0,012 (-0,020/-0,004) p=0,003
Кора головного мозку праворуч	-0,004 (-0,009/0,001) p=0,13	-0,005 (-0,012/0,001) p=0,19	-0,003 (-0,051/0,057) p=0,91	-0,019 (-0,036/-0,002) p=0,03	-0,006 (-0,014/0,003) p=0,20	-0,007 (-0,016/0,002) p=0,11	-0,009 (-0,017/-0,001) p=0,036
Кора головного мозку ліворуч	0,006 (-0,010/-0,001) p=0,02	-0,007 (-0,014/-0,001) p=0,02	-0,009 (-0,059/0,042) p=0,73	-0,020 (-0,036/-0,005) p=0,01	-0,009 (-0,017/-0,001) p=0,02	-0,009 (-0,017/-0,001) p=0,03	-0,012 (-0,020/-0,005) p=0,001
Мозочок, права частка	-0,004 (-0,011/0,004) p=0,31	-0,007 (-0,017/0,003) p=0,15	0,047 (-0,028/0,121) p=0,22	-0,015 (-0,038/0,009) p=0,22	-0,010 (-0,022/0,002) p=0,11	-0,004 (-0,017/0,008) p=0,47	-0,006 (-0,018/0,006) p=0,30
Мозочок, ліва частка	-0,005 (-0,012/0,02) p=0,16	-0,007 (-0,016/0,003) p=0,15	-0,004 (-0,078/0,071) p=0,92	-0,017 (-0,041/0,007) p=0,15	-0,010 (-0,022/0,002) p=0,08	-0,001 (-0,013/0,01) p=0,84	-0,04 (-0,015/0,0080) p=0,51
Права парієтальна ділянка	-0,003 (-0,010/0,003) p=0,32	-0,006 (-0,015/0,003) p=0,19	-0,005 (-0,07/0,06) p=0,87	-0,018 (-0,040/0,005) p=0,11	-0,006 (-0,018/0,005) p=0,27	-0,011 (-0,022/0,001) p=0,06	-0,009 (-0,020/0,002) p=0,10
Ліва парієтальна ділянка	-0,004 (-0,011/0,002) p=0,21	-0,008 (-0,017/0,001) p=0,06	-0,010 (-0,08/0,06) p=0,77	-0,016 (-0,038/0,006) p=0,14	-0,008 (-0,019/0,003) p=0,15	-0,010 (-0,021/0,001) p=0,08	-0,014 (-0,024/-0,04) p=0,008
Права потилична ділянка	-0,003 (-0,010/0,004) p=0,38	-0,008 (-0,017/0,002) p=0,10	0,012 (-0,063/0,086) p=0,75	-0,020 (-0,043/0,004) p=0,10	-0,011 (-0,023/0,001) p=0,07	-0,007 (-0,019/0,005) p=0,25	-0,007 (-0,018/0,004) p=0,22
Ліва потилична ділянка	-0,02 (-0,010/0,05) p=0,51	-0,009 (-0,018/0,001) p=0,06	-0,007 (-0,082/0,067) p=0,83	-0,016 (-0,040/0,007) p=0,17	-0,010 (-0,022/0,002) p=0,10	-0,007 (-0,019/0,005) p=0,22	-0,013 (-0,024/-0,002) p=0,02
Права скроневая ділянка	-0,003 (-0,010/0,003) p=0,31	-0,004 (-0,014/0,004) p=0,32	0,039 (-0,029/0,107) p=0,25	-0,024 (-0,045/-0,003) p=0,03	-0,007 (-0,018/0,004) p=0,23	-0,009 (-0,02/0,003) p=0,13	-0,011 (-0,021/-0,0010) p=0,03
Ліва скроневая ділянка	-0,007 (-0,013/-0,001) p=0,03	-0,008 (-0,016/0,000) p=0,06	-0,006 (-0,057/0,069) p=0,85	-0,023 (-0,043/-0,003) p=0,02	-0,011 (-0,021/-0,001) p=0,03	-0,007 (-0,017/0,003) p=0,17	-0,011 (-0,020/-0,002) p=0,02
Таламус праворуч	-0,011 (-0,020/-0,002) p=0,02	-0,015 (-0,027/-0,003) p=0,016	-0,134 (-0,226/-0,042) p=0,005	-0,011 (-0,042/0,019) p=0,46	-0,006 (-0,022/0,010) p=0,45	0,001 (-0,014/0,017) p=0,85	-0,003 (-0,018/0,012) p=0,67
Таламус ліворуч	-0,010 (-0,019/-0,001) p=0,03	-0,015 (-0,027/-0,003) p=0,013	-0,144 (-0,233/-0,055) p=0,002	-0,015 (-0,045/0,015) p=0,33	-0,008 (-0,023/0,007) p=0,30	0,00 (-0,016/0,015) p=0,98	-0,007 (-0,021/0,007) p=0,34
Хвостате ядро праворуч	-0,08 (-0,016/-0,001) p=0,04	-0,008 (-0,019/0,002) p=0,11	-0,076 (-0,15/0,006) p=0,06	-0,009 (-0,036/0,017) p=0,48	-0,002 (-0,015/0,012) p=0,82	0,001 (-0,013/0,014) p=0,93	-0,001 (-0,014/0,012) p=0,89
Хвостате ядро ліворуч	-0,012 (-0,020/-0,004) p=0,003	-0,013 (-0,024/-0,002) p=0,01	-0,12 (-0,203/-0,038) p=0,005	-0,016 (-0,043/0,011) p=0,24	-0,005 (-0,019/0,009) p=0,45	-0,001 (-0,015/0,013) p=0,92	-0,003 (-0,016/0,011) p=0,69
Путамен праворуч	-0,007 (-0,018/0,004) p=0,22	-0,007 (-0,022/0,008) p=0,34	-0,009 (-0,126/0,127) p=0,87	-0,032 (-0,068/0,005) p=0,09	-0,009 (-0,028/0,010) p=0,33	-0,015 (-0,034/0,003) p=0,10	-0,018 (-0,036/-0,001) p=0,04
Путамен ліворуч	-0,008 (-0,02/0,005) p=0,22	-0,009 (-0,026/0,007) p=0,26	-0,068 (-0,194/0,059) p=0,29	-0,044 (-0,08/-0,004) p=0,03	-0,014 (-0,035/0,006) p=0,16	-0,016 (-0,037/0,004) p=0,12	-0,024 (-0,043/-0,005) p=0,01

- 'Process-specific' model of lateral frontal organization. *Psychobiology*. 2000;28(2):146-55.
17. Lehmann V, Makine C, Karşıdağ C, Kadioğlu P, Karşıdağ K, Pouwer F. Validation of the Turkish version of the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Medical Research Methodology*. 2011;11:109.
 18. Snaith P. The hospital anxiety and depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12914662>.
 19. Brundel M, van den Berg E, Reijmer YD, de Bresser J, Kappelle LJ, Biessels GJ, et al. Cerebral haemodynamics, cognition and brain volumes in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012 May-Jun;26(3):205-9.
 20. Poels MM, Ikram MA, Vernooij MW, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, et al. Total cerebral blood flow in relation to cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Oct;28(10):1652-5.
 21. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, Jagust WJ, et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):851-9.
 22. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*. 2010 Sep 28;75(13):1195-202.

(Надійшла до редакції 08.06.2018 р.)

Взаимосвязь между мозговой перфузией и когнитивными нарушениями у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по данным нейропсихологических тестов

Н.Н. Жердева, С.С. Макеев, Б.Н. Маньковский

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

² ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова НАМН Украины»

Резюме. Большинство ученых указывают на ухудшение церебральной перфузии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Но исследования оценки церебрального кровотока у больных СД с использованием ОФЭКТ единичны. Поэтому **целью** данной работы было изучение взаимосвязи между состоянием мозговой перфузии и когнитивными функциями по данным нейропсихологических тестов у больных СД2. **Материал и методы.** В исследование включены 94 пациента с СД2 (62 женщины и 32 мужчины). Средний возраст — 62,12±0,57 года, средняя продолжительность СД — 9,7±0,69 года, средний уровень гликированного гемоглобина — 8,14±0,13%. Оценку нарушений когнитивных проявлений проводили с помощью нейропсихологических тестов: «5 слов», MMSE, БЛД, рисование часов, RAVLT, Брикстона, TMT, DSFB, Verbal fluency test, Test symbol, Stroop color test. Церебральный кровоток оценивали, используя однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Количественное измерение проводили как для всего мозга, так и для определенных участков обоих полушарий, а именно: фронтальной, затылочной, теменной и височной долей, а также мозжечка, хвостатого ядра, путамена и таламуса. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS версия 23 для Windows. **Результаты.** Обнаружена отрицательная взаимосвязь между мозговой перфузией во фронтальной области, хвостатом ядре, таламусе, височной об-

ласти и нарушением функции памяти. Наличие отрицательной связи установлено между состоянием исполнительной функции и характеристиками перфузии во фронтальной доле, коре головного мозга с обеих сторон, левой парietальной, затылочной, височной областях головного мозга с обеих сторон и левой части путамена. **Выводы.** Исследование показало, что нарушения когнитивных функций связаны со снижением интенсивности мозгового кровотока у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, когнитивные нарушения, мозговой кровоток, нейропсихологические тесты.

Relationship between cerebral perfusion and cognitive impairments in patients with type 2 diabetes mellitus according to neuropsychological tests

N.M. Zherdova, S.S. Makeev, B.M. Mankovsky

¹ P.L. Shupik National Medical Academy for Postgraduate Education

² SI «A.P. Romodanova Institute of Neurosurgery, National Academy of Medical Science of Ukraine»

Abstract. Most studies indicate a deterioration in cerebral perfusion in patients with type 2 diabetes. But studies evaluating cerebral blood flow in patients with diabetes using Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) were single. Therefore, the **purpose** of our study was to study the relationship between the state of cerebral perfusion and cognitive dysfunction according to neuropsychological tests in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods.** There were 94 patients with type 2 diabetes (62 women and 32 men) included in this study. The mean age is 62.12±0.57 year, the average duration of disease is 9.7±0.69 year, a level of glycosylated hemoglobin is 8.14±0.13%. Evaluation of the disorders in cognitive manifestations was carried out with the help of neuropsychological tests consisting of: 5 words test, MMSE, BPD, RAWLT test, Brixton test, TMT, DSFB, Verbal fluency test, Test symbol, Stroop color test. Cerebral blood flow was assessed using SPECT. Quantitative measurement of cognitive manifestations was carried out for the entire brain, and for certain parts of both hemispheres, namely: frontal, occipital, parietal and temporal, also cerebellum, caudate nucleus, putamen and thalamus. Statistical processing of the results was carried out using the SPSS version 23 for Windows. **Results.** A negative relationship between cerebral perfusion in the frontal region, the caudate nucleus, the thalamus, the temporal region and the impairment memory function was found. The presence of a negative relationship between the state of the executive function and perfusion characteristics in the frontal lobe, the cerebral cortex on both sides, the left parietal, occipital, temporal areas of the brain on both sides and the left side of the putamen was established. **Conclusions.** This study showed that disorders of cognitive functions are associated with a decreased cerebral blood flow in patients with type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cognitive disorders, cerebral blood flow, neuropsychological tests.

Т.С. Вацеба¹,
Л.К. Соколова²

Патогенетичні механізми онкогенезу на тлі цукрового діабету та аналіз онкологічної захворюваності пацієнтів із цукровим діабетом у Прикарпатському регіоні

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Наведено світові дані епідеміологічних досліджень про поширеність онкологічних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Вивчаються причинно-наслідкові взаємозв'язки та механізми онкогенезу в цих пацієнтів. Обговорюється роль гіперінсулінемії, гіперглікемії, ожиріння та цитокінового дисбалансу в таких хворих як можливих чинників формування онкологічного ризику на тлі синдрому хронічного метаболічного стресу та імунідепресії. Наведено результати розпочатого епідеміологічного аналізу онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД у Прикарпатському регіоні. **Мета** — вивчення спектра онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД у Прикарпатському регіоні, дослідження їх вікових і клінічних характеристик, оцінка залежності локалізації раку від компенсації ЦД та індексу маси тіла (ІМТ). **Матеріал і методи.** Вивчено та статистично опрацьовано архівні дані Прикарпатського онкологічного центру, обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська та амбулаторні картки 386 пацієнтів із ЦД та онкологічними захворюваннями за 2012-2017 роки. **Результати.** Встановлено, що найчастіше онкологічні захворювання трапляються у хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2), середньої тяжкості, віком 60-70 років, із тривалістю діабету 5-10 років. У пацієнтів із ЦД 1-го типу (ЦД1) переважає рак підшлункової залози (ПШЗ) і лімфатичної системи, а у хворих із ЦД2 — молочної залози (МЗ), шкіри, матки, ПШЗ, колоректальний, простати, шлунка та легень. Встановлено вірогідний вплив ожиріння на частоту раку МЗ, матки, простати та колоректальної

* 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

локалізації в пацієнтів із ЦД2. Стан компенсації ЦД не впливає на локалізацію онкологічного процесу.

Висновки. Пацієнти із ЦД потребують прищільної настороженості відносно ризику онкологічних захворювань і діагностичного моніторингу для вчасного виявлення раку вказаних локалізацій.

Ключові слова: цукровий діабет, онкогенез, чинники росту, гіперглікемія, ожиріння, адипоцитокіни.

Наразі цукровий діабет (ЦД) залишається пріоритетним питанням системи охорони здоров'я багатьох країн світу. Водночас надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою є зростання онкологічної захворюваності. Згідно з прогнозами ВООЗ, найближчими 20 роками захворюваність на рак зросте на 70%. Сьогодні щороку від раку помирають понад 8,5 млн людей і реєструються понад 14 млн нових випадків злоякісних пухлин. Соціальне значення цих захворювань визначається не лише їх поширеністю, але й високою інвалідністю та смертністю пацієнтів.

Клінічні спостереження доводять часте поєднання вказаних захворювань. В онкологічній практиці ЦД розглядають як один із проявів «паранеопластичного синдрому», що зумовлений неспецифічними реакціями різних органів і систем або ектопічною продукцією пухлиною біологічно активних речовин. Поряд із цим, серед пацієнтів із ЦД спостерігається збільшення частоти онкологічних захворювань [10]. Вивчається наукове припущення про рак як наслідок або ускладнення ЦД. Інтерес до даного питання серед науковців багатьох країн світу з'явився ще в другій половині XIX століття.

За результатами спостереження 29 187 пацієнтів у Швеції в період із 1965 по 1999 р. виявлено, що ризик раку товстої кишки у хворих із ЦД становить ~30%, ПШЗ — ~50%, МЗ — ~20% [21-23]. За результатами 10-річного спостереження 7 148 пацієнтів із ЦД2 в Італії виявлено збільшення смертності жінок від раку на 16%, серед чоловіків істотного збільшення показників не спостерігалось [30]. Результати комплексного аналізу досліджень в Європі (DECODE), в якому вивчали дані 44 655 осіб із 17 європейських популяційних когорт, показали, що ризик смерті від раку в пацієнтів із предіабетом збільшено в 1,12 раза, у хворих із уперше діагностованим діабетом —

в 1,28 раза, у пацієнтів із тривалим ЦД — в 1,57 раза [35]. Подібні результати отримано в азіатських популяціях [20, 31]. Тірольське дослідження 2014 року з обстеженням 5 709 пацієнтів із ЦД2 довело підвищений ризик раку печінки, шийки та тіла матки в жінок, раку нирок у чоловіків і ПШЗ у чоловіків і жінок. Проведений аналіз часу з моменту встановлення діагнозу ЦД показав найбільший ризик раку ПШЗ протягом першого року, тоді як підвищений ризик раку інших локалізацій виявлено після п'яти років хвороби в жінок і після двох років у чоловіків [33].

Вивчення питання асоціації ЦД та онкологічних захворювань триває і наразі. За даними новітніх досліджень доведено збільшення частоти онкологічних захворювань серед пацієнтів із ЦД [5, 18], зокрема раку ПШЗ [2, 13, 26], печінки [32], прямої кишки (ПК) [14], МЗ [4, 6, 18, 29], сечового тракту та ендометрія [22-24]. Дані про захворюваність на рак передміхурової залози (ПМЗ) є неоднозначними [25].

Отже, результати епідеміологічних досліджень свідчать, що особи із ЦД мають більший ризик багатьох форм раку, проводиться активний пошук причинно-наслідкових зв'язків і механізмів асоціації ЦД та онкологічних захворювань [18]. З огляду на поширеність ЦД доведення факту навіть невеликого збільшення ризику раку в даній категорії хворих може мати серйозні наслідки на рівні популяції, а знання чинників взаємодії між цими двома станами має велике значення для їх профілактики та лікування.

Серед можливих механізмів асоціації ЦД і раку в науковій літературі обговорюється роль гіперінсулінемії, гіперглікемії, ожиріння та хронічного запального процесу.

ЦД2 характеризується резистентністю до інсуліну та вторинною гіперінсулінемією (ГІ). У пацієнтів із ЦД1 ГІ зумовлено частим передозуванням препаратів інсуліну на тлі порушення

Оригінальні дослідження

дієтичного харчування, а також наслідком ІР, зумовленої структурними змінами рецепторів в органах-мішенях. У низьких концентраціях інсулін справляє переважно метаболічну дію, у більших — ще й проліферативну [5, 6].

Механізм канцерогенезу в умовах ГІ полягає в злоякісній трансформації клітин унаслідок генетичних мутацій, які виникають на тлі високої мітотичної активності та пригнічення апоптозу. Інсулін активує процеси утворення злоякісних пухлин і пухлинну прогресію через інсулінові рецептори (ІР) на мембранах здорових і злоякісних клітин. Існують дві ізоформи рецептора до інсуліну: А (ІР-А) і В (ІР-В). Після активації ІР-В реалізується гіпоглікемічний ефект гормону, а мітогенний та антиапоптичний проявляються через активацію ІР-А. ІР-В — високоспецифічний рецептор, здатний зв'язуватися лише з інсуліном, а ІР-А має високу спорідненість і з інсуліном, і з інсуліноподібними чинниками росту I та II типів (IGF-I і IGF-II). Зв'язування інсуліну з ізоформою ІР-А активує субстрат інсулінового рецептора (ІРС), який запускає сигнальні шляхи мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК) і фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K). Унаслідок цього відбувається перехід клітин із G1-періоду в S-період клітинного циклу, пригнічується апоптоз та активується клітинна проліферація [8, 16, 19]. Доведено, що більшість ракових клітин експресують рецептори до інсуліну. Отже, ГІ підсилює канцерогенез, безпосередньо активуючи процеси проліферації через інсулінові рецептори [16, 27, 33].

Наразі доведено роль МАРК у патогенезі злоякісних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема папілярної форми раку, за рахунок активації рецепторних тирозинкіназ (РТК) через впливи епітеліального чинника росту (EGF), чинника росту гепатоцитів [9] та IGF.

Крім безпосереднього впливу на ракові клітини, ГІ діє на канцерогенез побічно, через ефекти IGF-1. Інсулін зменшує продукцію IGF-зв'язуючого білка 1 і збільшує біоактивність IGF-1, який має потужні мітогенні й антиапоптотичні властивості та може бути тригером культивування передракових і ракових клітин. Взаємодія IGF-1 або інсуліну з ІР призводить до активації ІРС-1 і сигнальних каска-

дів: PI3K/Akt/mTOR, PI3K/Akt/FoxO, Ras/MAPK/ERK1/2 і JAK/STAT, що стимулює проліферацію, пригнічення апоптозу та канцерогенез. Крім того, PI3K/Akt/mTOR активує β-катенін, який стимулює стовбурові ракові клітини [16, 17, 29].

Велике значення має доведений онкогенний вплив ГІ на органи репродуктивної системи, який здійснюється через зниження синтезу секс-гормон зв'язуючого глобуліну (СГЗГ), збільшення концентрації біологічно активних фракцій андрогенів та естрадіолу й їх онкогенного впливу на органи та тканини [3, 11].

Гіперглікемія — вторинний відносно ГІ чинник канцерогенезу у хворих із ЦД. Кілька великих когортних досліджень виявили позитивний зв'язок між гіперглікемією та ризиком розвитку раку. Проте проведений метааналіз підтвердив висновок, що поліпшення глікемічного контролю не знижує ризику раку в пацієнтів із ЦД [5, 15, 18, 20].

Підвищення ризику раку зумовлено непрямим і прямим ефектами гіперглікемії. Непрямий ефект реалізується через вплив на органи, які самостійно активують пухлинні процеси, секретуючи чинники росту (інсулін/IGF-1) і запальні цитокіни. Прямий ефект — це безпосередній вплив на пухлинні клітини за рахунок індукції мутацій, енергетичного забезпечення, посилення проліферації, міграції, інвазійного потенціалу та повторної активації сигнальних шляхів, пов'язаних із канцерогенезом.

Відомо, що ракові клітини генерують енергію головним чином за рахунок аеробного гліколізу. Процес відомий як ефект Варбурга. Порівняно з окислювальним фосфорилуванням аеробний гліколіз — неефективний спосіб отримання АТФ, тому пухлинні клітини «потребують» більшого поглинання глюкози для енергетичного забезпечення їх швидкого росту та поділу [19].

Гіперглікемія стимулює ріст пухлин через проліферативний, антиапоптичний і метастатичний ефекти. Проліферативний ефект зумовлено підвищеною експресією глюкозних транспортерів (GLUT-1, GLUT-3), PKCα (протеїнкіназа C), PPARα і γ (активатор проліферації рецепторів пероксисом) та епідермального чинника росту в пухлинних клітинах. Антиапоптотичний ефект є результатом зниження рівня пролілгидроксилази, що роз-

щеплює HIF- α (чинник гіпоксії) та призводить до підвищення рівня чинника — критичного регулятора виживання ракових клітин у гіпоксичному, анаболічному середовищі. Крім того, гіперглікемія пригнічує опосередкований цитохромом С апоптоз, збільшуючи вміст NADPH (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат) [16]. Гіперглікемія підсилює метастазування та інвазійність через процеси епітеліально-мезенхімального переходу (EMT), окислювального стресу на тлі надлишку реактивних форм кисню (ROS), підвищення вмісту супероксиддисмутази (SOD), що каталізує перетворення супероксиду в перекис водню, та надекспресії цинкових транспортерів, що призводить до збільшення поглинання цинку, який бере участь у міграції ракових клітин [16].

Ожиріння — визнаний чинник канцерогенезу. Надто значущим є вплив ожиріння на розвиток раку репродуктивної системи. Оскільки пухлини вказаної локалізації є гормонально залежними, онкогенним чинником у даному випадку виступає гормональний дисбаланс статевих гормонів через збільшення швидкості перетворення андрогенних попередників на естрадіол у периферичній жировій тканині. Встановлено, що ожиріння значуще підвищує ризик постменопаузного раку МЗ, ендометрія та яєчників [3, 15, 34].

Відносно ризику раку ПМЗ у пацієнтів з ожирінням у літературі є суперечливі дані. Доведено, що огрядним чоловікам притаманний гіпогонадізм через надмірний синтез естрогенів у вісцеральній жировій клітковині, що зменшує ймовірність проонкогенного впливу тестостерону на клітини ПМЗ. Натомість результати деяких наукових досліджень підтверджують зростання частоти раку простати в чоловіків з ожирінням [11].

Жирова тканина є енергетичним резервуаром для ракових клітин. Пов'язане з ожирінням мікрооточення пухлини також допомагає ініціювати та підтримувати ракові стовбурові клітини (CSC). Недостатня васкуляризація призводить до гіпоксії, інфільтрації макрофагів, Т-клітин і природних кілерів (NK), які продукують велику кількість прозапальних чинників, кожен з яких впливає на регуляцію злоякісної трансформації та прогресування раку [5]. Встановлено, що основну роль віді-

грають лептин, адипонектин (APN), тумор-некротичний чинник α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6) [12, 28, 34]. Виняткове значення в процесах канцерогенезу мають APN і лептин завдяки їх участі в запальних процесах і наявним плейотропним ефектам.

Доведено роль лептину в онкогенетичних процесах органів репродуктивної системи. Через стимулювання рецепторів до лептину (Lep-IR) у ракових клітинах МЗ, матки, ПМЗ активуються процеси проліферації, ангиогенезу, міграції та інвазії клітин, а також пригнічення апоптозу через MAPK, STAT3 і PI3K сигнальні шляхи [12].

APN синтезується винятково адипоцитами та справляє виражену протизапальну та інсулін-сенсibiliзуючу дію, а також прямий інгібуючий вплив на пухлинні клітини, пригнічує клітинну проліферацію та посилює апоптоз, блокує ангиогенез, пов'язаний із ростом пухлини. APN може впливати на ризик розвитку раку шляхом зменшення IP або шляхом безпосередньої дії на пухлинні клітини. Низька концентрація APN у сироватці крові може розглядатися як можливий чинник ризику злоякісних новоутворень у людей з ожирінням [34].

TNF- α також бере активну участь в індукції канцерогенезу та пухлинній прогресії. Цитокин стимулює утворення циклооксигенази-2 (COX-2) — ферменту, відповідального за синтез простагландинів (PG). Останні активують EGF, чинник росту ендотелію судин (VEGF) та IGF-I, які стимулюють проліферацію клітин. Клінічно доведено, що збільшення концентрації TNF- α в сироватці крові асоціюється зі зниженням загального виживання онкологічних хворих [6, 15].

IL-6 — прозапальний цитокин, який у фізіологічних умовах продукується макрофагами та Т-лімфоцитами й стимулює дозрівання В-лімфоцитів. За ожиріння рівень IL-6 збільшується за рахунок синтезу адипоцитами. Після з'єднання IL-6 із власними рецепторами активуються MAPK, STAT3 і PI3K сигнальні шляхи. Також IL-6 стимулює локальний синтез естрогенів за рахунок ароматизації андрогенів [1]. На ранніх стадіях IL-6 гальмує прогресування раку МЗ, проте збільшення його рівня у хворих на метастатичний рак МЗ значно погіршує прогноз перебігу останнього [28].

Оригінальні дослідження

Новітні дослідження також доводять важливу роль хронічного запального процесу та цитокінового дисбалансу в патогенезі ЦД1 — автоімунного захворювання, за якого панкреатичні β -клітини руйнуються автореактивними Т-клітинами та запальними процесами. Розглядається виняткова роль ядерного енкаріотичного чинника транскрипції NF- κ B як медіатора індукованого цитокинами апоптозу β -клітин [7].

З аналізу наведених результатів досліджень стає очевидним, що в пацієнтів із ЦД послідовно розвивається комплекс гормонально-метаболических порушень, які призводять до формування метаболічної імунодепресії та активації процесів патологічної проліферації [18]. Чинники росту (інсулін та IGF-I), гіперглікемія, анаеробний гліколіз, ожиріння, цитокіновий дисбаланс з активацією прозапальних цитокінів і гіпоксією є патогенетичними чинниками онкогенезу в пацієнтів із ЦД через вплив на сигнальні шляхи пригнічення апоптозу та індукції патологічної проліферації. Наведені дані спонукають до поглибленого вивчення даної тематики в клініці внутрішніх хвороб.

Мета даної роботи — вивчення спектра онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД у Прикарпатському регіоні, дослідження їх вікових і клінічних характеристик, а також оцінка залежності локалізації раку від компенсації ЦД та ІМТ.

Матеріал і методи

Матеріалом для виконання даної роботи були архівні дані Прикарпатського онкологічного центру, обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська, амбулаторні картки пацієнтів із ЦД та онкологічними захворюваннями за 2012-2017 роки. За допомогою статистичних методів проведено оцінку вірогідності отриманих результатів.

Результати та їх обговорення

Проаналізовано архівні дані та медичну документацію 386 випадків поєднаної патології ЦД та онкологічних захворювань серед мешканців Прикарпатського регіону за період 2012-2017 р.

У пацієнтів із ЦД найчастіше онкологічні захворювання діагностували у віці 61-70 років, практично вдвічі рідше — у хворих 51-60 років і понад 70 років, а у хворих із ЦД віком до 40 років злоякісні захворювання виявляли зрідка (**табл. 1**).

Переважну кількість онкологічних захворювань виявлено в пацієнтів із ЦД2 — 367 (95,1%) випадків.

За даними опрацьованої медичної документації виявлено різний спектр онкологічних захворювань залежно від типу ЦД. У пацієнтів із ЦД1 найчастіше траплявся рак ПШЗ і лімфатичної системи (**табл. 2**).

У пацієнтів із ЦД2 онкологічна патологія також мала різну локалізацію (**табл. 3**).

Найчастіше у хворих із ЦД2 було діагностовано рак МЗ. Серед онкологічних патологій інших локалізацій виявляли рак жовчних протоків, зовнішніх статевих органів, заочеревинного простору, кісток, мозку, м'яких тканин, надниркових залоз, пазух носа, привушних і слинних залоз, ротоглотки, сечоводів, стравоходу, тонкого кишечника, щитоподібної залози, лімфатичної системи з частотою <2,0% для кожного.

За результатами проведеного дослідження виявлено, що переважно злоякісні новоутворення вказаних найбільш поширених локалізацій діагностували в пацієнтів віком

Таблиця 1. Частота онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД залежно від віку (n=386)

Показник	Вік хворих, роки				
	<40	40-50	51-60	60-70	>70
n	7	30	91	170	88
%	1,8	7,8	23,6	44,0	22,8

Таблиця 2. Спектр онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД1 (n=19)

Локалізація	n	%
Рак лімфатичної системи	3	15,7
Рак підшлункової залози	3	15,7
Рак м'яких тканин	2	10,5
Рак ротоглотки	2	10,5
Рак яєчників	2	10,5
Рак молочної залози	2	10,5
Рак зовнішніх статевих органів	1	5,3
Колоректальний рак	1	5,3
Рак кісток	1	5,3
Рак прямої кишки	1	5,3
Рак шкіри	1	5,3

Таблиця 3. Спектр онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД2 (n=367)

Локалізація	n	%
Рак молочної залози	80	22,0
Рак шкіри	46	12,5
Рак матки	43	12,0
Рак підшлункової залози	34	9,3
Колоректальний рак	21	5,7
Рак легень	18	4,9
Рак шлунка	18	4,9
Рак простати	12	3,3
Рак нирок	11	3,0
Рак яєчників	11	3,0
Рак верхніх дихальних шляхів	10	2,7
Рак прямої кишки	10	2,7
Рак сечового міхура	9	2,5
Рак інших локалізацій	44	12,0

Таблиця 4. Залежність частоти раку певних локалізацій від віку пацієнтів із ЦД2 (n=277)

Локалізація	n	<40 років		40-50 років		50-60 років		60-70 років		>70 років	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Рак молочної залози	80	0	0	5	6,3	19	23,7	40	50,0	16	20,0
Рак шкіри	47	0	0	1	2,1	7	15,0	13	27,6	26	55,3
Рак матки	43	2	4,7	5	11,6	10	23,2	23	53,5	3	7,0
Рак ПШЗ	37	1	2,7	5	13,5	12	32,4	16	43,2	3	8,1
Колоректальний рак	22	0	0	0	0	5	22,7	12	54,5	5	22,7
Рак легень	18	0	0	0	0	8	44,4	9	50,0	1	5,6
Рак шлунка	18	0	0	1	5,6	3	16,7	10	55,5	4	22,2
Рак простати	12	0	0	0	0	2	16,7	6	50,0	4	33,3

60-70 років. Рак шкіри найчастіше виявляли у хворих із ЦД віком понад 70 років (табл. 4).

Проаналізовано залежність частоти онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД2 від тривалості ЦД (табл. 5). Найчастіше рак діагностували у хворих із тривалістю ЦД 6-10 років. Практично однаковою частота виникнення раку була в пацієнтів із тривалістю ЦД2 від 1 до 5 років і 11-15 років. Серед пацієнтів, які хворіли на ЦД2 менше від 1 року, частота раку становила 10,1%. Серед осіб із тривалістю ЦД2 16-20 років злоякісні новоутворення виявляли найрідше (табл. 5).

Досліджено залежність частоти раку від тяжкості ЦД. Найчастіше онкологічні захворювання діагностували на тлі ЦД2 середньої тяжкості — у 294 (80,1%) пацієнтів, у хворих із ЦД2 тяжким і легкою формами рак виявляли в 11,4% і 8,5% випадків відповідно.

Таблиця 5. Частота онкологічних захворювань у хворих із ЦД2 залежно від тривалості діабету (n=367)

Тривалість ЦД, роки	n	%
<1	37	10,1
1-5	76	20,7
6-10	134	36,5
11-15	72	19,6
16-20	17	4,6
>20	31	8,5

Аналіз онкологічної захворюваності пацієнтів із ЦД включав також вивчення впливу ожиріння на частоту раку найбільш поширених локалізацій. Найчастіше в пацієнтів з ожирінням діагностували рак МЗ, матки та простати. Хворі з діагностованими злоякісними захворюваннями іншої локалізації в переважній більшості випадків мали нормальний ІМТ (табл. 6).

Результати проведеного статистичного аналізу підтвердили вірогідний вплив ожиріння на виникнення онкологічних захворювань певних локалізацій, а саме раку МЗ, матки, простати та колоректальної локалізації (табл. 7).

Таблиця 6. Залежність локалізації раку від ІМТ у хворих із ЦД2 (n=277)

Локалізація	n	Без ожиріння		З ожирінням	
		n	%	n	%
Рак молочної залози	80	17	21,3	63	78,7
Рак шкіри	47	36	78,3	11	21,7
Рак матки	43	15	34,9	28	65,1
Рак підшлункової залози	34	29	85,3	5	14,7
Колоректальний рак	22	10	45,5	12	54,5
Рак легень	18	17	94,4	1	5,6
Рак шлунка	18	17	94,4	1	5,6
Рак простати	12	4	33,3	8	66,7

Таблиця 7. ІМТ і HbA1c у пацієнтів із ЦД2 і раком різних локалізацій (M±m)

Локалізація	ІМТ, кг/м ²	HbA1c, %
Рак молочної залози	31,91±0,79	8,14±0,25
Рак шкіри	26,77±0,91 */**/****/#	8,32±0,18
Рак матки	31,52±0,78	8,44±0,20
Рак підшлункової залози	25,24±0,74 */**/****/#	8,11±0,19
Колоректальний рак	30,80±1,12	8,48±0,28
Рак легень	25,10±0,74 */**/****/#	8,23±0,25
Рак шлунка	23,40±0,74 */**/****/#	8,34±0,37
Рак простати	31,25±1,35	8,42±0,42

Примітка: вірогідна різниця (p<0,05) з показником групи: * — з раком МЗ; ** — з раком матки; *** — з колоректальним раком; # — з раком простати.

Оригінальні дослідження

Також вивчали залежність частоти раку певних локалізацій від компенсації ЦД за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) та не виявили прямого впливу гіперглікемії на канцерогенез певних локалізацій (табл. 7).

Отже, у процесі дослідження виявлено, що онкологічні захворювання частіше трапляються у хворих із ЦД2, із середньою тяжкістю хвороби та тривалістю діабету 6-10 років, у віковій категорії 60-70 років. Серед злякисних новоутворень у пацієнтів із ЦД1 переважає рак ПШЗ і лімфатичної системи, із ЦД2 – рак МЗ, шкіри, матки, ПШЗ, колоректальної локалізації, простати, шлунка та легень. У пацієнтів із ЦД2 встановлено вірогідний вплив ожиріння на частоту раку МЗ, матки, простати та колоректальної локалізації. Стан компенсації ЦД не впливає на локалізацію онкологічного процесу.

Висновки

1. Пацієнти із ЦД потребують прищільної настороженості відносно ризику онкологічних захворювань і діагностичного моніторингу для вчасного виявлення раку різних локалізацій.
2. Питання поширеності онкологічних захворювань вимагають додаткового вивчення із залученням більшого масиву даних.

Список використаної літератури

1. Зак КП, Тронько МД, Попова ВВ, Бутенко АК. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины. Книга-плюс. 2015:488. (Zak KP, Tronko MD, Popova VV, Butenko AK. Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines. Kniga-plyus. 2015:488).
2. Кашинцев АА, Коханенко НЮ. Взаимосвязь между сахарным диабетом и раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013;4(58):36-39. (Kashintsev AA, Kokhanenko NYu. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2013;4(58):36-9).
3. Коломиец ЛА, Чернышова АЛ, Крицкая НГ, Бочкарева НВ. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Томск: НТЛ, 2003;114. (Kolomiets LA, Chernyshova AL, Kritskaya NG, Bockhareva NV. Clinico-morpho-biochemical aspects of hyperplastic processes and endometrial cancer. Tomsk: NTL, 2003;114).
4. Крючкова НВ, Бардымова ТП, Дворниченко ВВ, Панферова ЕВ. Сахарный диабет и рак молочной железы. Сибирский медицинский журнал. 2012;7:5-7. (Kryuchkova NV, Vardymova TP, Dvornichenko VV, Panferova YeV. Diabetes mellitus and breast cancer. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 7:5-7).
5. Мисникова ИВ. Сахарный диабет и рак. Российский медицинский журнал. 2016;20:1346-50. (Misnikova IV. Diabetes mellitus and cancer. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2016;20:1346-50).
6. Никитин ЮП, Опенко ТТ, Симонова ГИ. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2012;2(50):68-72. (Nikitin YuP, Openko TG, Simonov GI. Metabolic syndrome and its components as possible modifiable risk factors for cancer (literary review). Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2012;2(50):68-72).
7. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Роль АМРК и mTOR в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Механизм действия метформина (обзор литературы). Проблемы эндокринной патологии. 2016;3(57):77-91. (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tron'ko ND. Role of AMPK and mTOR in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanism of action of metformin (literature review). Problems of endocrine pathology. 2016;3(57):77-91).
8. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарев ВВ, Гончар ИВ, Тронько НД. Активность АМРК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Клиническая эндокринология та эндокринна хірургія 2017;2(58):82-90. (Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Gonchar IV, Tron'ko ND. AMRK activity in the lymphocytes of patients with diabetes mellitus during the action of sugar-reducing drugs. Klinichna endokrynolohiya ta klinichna khirurgiya. 2017;2(58):82-90).
9. Воскобойник ЛГ, Богданова ТИ, Тронько МД. Влияние онкогенов на экспрессию рецепторных тирозинкиназ у опухолях щитовидной железы. Доповіді НАН України. 2009;6:179-86. (Voskobounyk LH, Bohdanova TI, Tron'ko MD. Influence of oncogenes on the expression of receptor tyrosine kinases in thyroid gland tumors. Dopovidi NAN Ukrainy. 2009;6:179-86).
10. Тронько МД, Ковзун ОІ, Микоша ОС. Роль фундаментальных исследований в прогрессе диагностики, лечения и профилактики эндокринной патологии. Эндокринология. 2015;20(1):381-5. (Tron'ko MD, Kovzun OI, Mykoshia OS. The role of fundamental researches in the progress of diagnosis, treatment and prevention of endocrine pathology. (Endokrynolohiya. 2015;20(1):381-5).
11. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the Evidence. Eur Urol. 2013 May;63(5):800-9.
12. Andò S, Catalano S. The multifactorial role of leptin driving the breast cancer microenvironment. Nat Rev Endocrinol. 2011 Nov 15;8(5):263-75.
13. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2011 Sep;47(13):1928-37.
14. Bo Zhu, Xiaomei Wu, Bo Wu. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. PLoSOne. 2017;12(4):e0176068.
15. García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Castaño A, De la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. Br J Cancer. 2016 Mar 29;114(7):716-22.
16. Marín-Aguilar F, Pavillard LE, Giampieri F, Bullón P, Cordero MD. Adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase: a new target for nutraceutical compounds. Int J Mol Sci. 2017 Feb;18(2):288.
17. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocr Rev. 2002 Dec;23(6):824-54.
18. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. Diabetes Care. 2015 Feb;38(2):264-70.
19. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. CA Cancer J Clin. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.
20. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, et al. Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. Am J Epidemiol. 2012 Nov 15;176(10):856-64.
21. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2007 Aug 15;121(4):856-62.
22. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of Bladder cancer: a meta-analysis. Diabetologia. 2006 Dec;49(12):2819-23.
23. Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. Diabetologia. 2011 May;54(5):1013-8.

24. Luo J, Beresford S, Chen C et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014 Sep 23;111(7):1432-9.
25. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control*. 2009 Sep;20(7):1181-92.
26. Beg MS, Dwivedi AK, Ahmad SA, Ali S, Olowokure O. Impact of diabetes mellitus on the outcome of pancreatic cancer. *PLoS One*. 2014; 9(5):e98511.
27. Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K, Ruhmel J. Insulin resistance and increased risk for malignant neoplasms: confounding of the data on insulin glargine. *Diabetologia*. 2010 Jan;53(1):206-8.
28. Schafer ZT, Brugge JS. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):3660-3.
29. Tiffany Scully, Sue M. Firth, Carolyn D. Scott et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 links obesity and breast cancer progression. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55491-55505.
30. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):45-50.
31. Wang Meng, Hu Ru-Ying, Wu Hai-Bin, Pan J, Gong WW, Guo L-H, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep*. 2015; 5:11503.
32. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28(2):109-22.
33. Oberaigner W, Ebenbichler ChF, Oberaigner K, Juchum M, Schönherr HR, Lechleitner M. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria. *BMC Public Health*. 2014;14:1058.
34. Zhi Jun Li, Xue Ling Yang, Yan Yao, Wei-Qing Han, Bo Li. Circulating adiponectin levels and risk of endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016 Jun; 11(6):2305-13.
35. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*. 2010 Sep;53(9):1867-76.
36. Зак КП, Тронько МД, Попова ВВ, Бутенко АК. Монографія «Сахарний діабет. Імунітет. Цитокіни». Книга-плюс. 2015:488.
37. Кашинцев АА, Коханенко НЮ. Взаємозв'яз між сахарним діабетом і раком підшлудочної залози. *Сибірський онкологічний журнал*. 2013;4(58):36-39.
38. Коломиєць ЛА, Чернышова АЛ, Крицкая НГ, Бочкарева НВ. Клинико-морфо-біохімічні аспекти гіперпластических процесів і рака ендометрія. Томск: НТЛ, 2003:114.
39. Крючкова НВ, Бардымова ТП, Дворниченко ВВ, Панферова ЕВ. Сахарний діабет і рак молочної залози. *Сибірський медичинський журнал*. 2012;7:5-7.
40. Мисникова ІВ. Сахарний діабет і рак. *Російський медичинський журнал*. 2016;20:1346-1350.
41. Никитин ЮП, Опенко ТГ, Симонова ГИ. Метаболічний синдром і його компоненти як можливі модифікувані фактори ризику раку (літературний огляд). *Сибірський онкологічний журнал*. 2012;2 (50):68-72.
42. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Роль АМРК і mTOR в розвитку інсулінорезистентності і діабета 2 типу. Механізм дії метформіну (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології*. 2016;№ 3(57):77-91.
43. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарев ВВ, Гончар ІВ, Тронько НД. Активність АМРК в лімфоцитах хворих на сахарний діабет при діянні сахароснижуючих препаратів. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* 2017;2 (58):82-90.
44. Тронько МД та ін. Вплив онкогенів на експресію рецепторних тирозинкіназ у пухлинах щитоподібної залози. *Доповіді НАН України*. 2009; 6:179-186.
45. Тронько МД, Ковзун ОІ, Микоша ОС. Роль фундаментальних досліджень у прогресі діагностики, лікування і профілактики ендокринної патології. *Ендокринологія*. 2015;20(1):381-385.
46. Allott EH, Masko EM, Freedland S, J Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. *Eur Urol*. 2013 May;63(5):800-9.
47. Andò S, Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Nov 15;8(5):263-75.
48. Ben Q, Ning MX et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(13):1928-37.
49. Bo Zhu, Xiaomei Wu, Bo Wu, et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176068.
50. Garcí'a-Jime'nez C, Gutie'rrez-Salmeró'n M, Chocarro-Calvo A et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*. 2016 Mar 29;114(7):716-22.
51. Marín-Aguilar F, Pavillard LE, Giampieri F et al. Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase: A New Target for Nutraceutical Compounds. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb; 18(2):288.
52. Firth SM, Baxter RC. Cellular Actions of the Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins. *Endocr Rev*. 2002 Dec;23(6):824-54.
53. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano D. Cancer Risk Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes: Disentangling True Associations, Detection Bias, and Reverse Causation *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):264-70.
54. Harlan D, Archer M, Giovannucci E. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.
55. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N et al. Association between glucose levels and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol*. 2012 Nov 15;176(10):856-64.
56. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007 Aug 15;121(4):856-62.
57. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2819-23.
58. Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1013-8.
59. Luo J, Beresford S, Chen C et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014 Sep 23;111(7):1432-9.
60. Martin RM, Vatten L, Gunnell D et al. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control*. 2009 Sep;20(7):1181-92.
61. Beg MS, Dwivedi AK, Ahmad SA, Ali S, and Olowokure O et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Outcome of Pancreatic Cancer. *PLoS One*. 2014; 9(5):e98511.
62. Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K, Ruhmel J. Insulin resistance and increased risk for malignant neoplasms: confounding of the data on insulin glargine. *Diabetologia*. 2010 Jan;53(1):206-8.
63. Schafer ZT, Brugge JS. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):3660-3.
64. Scully T, Firth SM, Scott CD et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 links obesity and breast cancer progression. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55491-55505.
65. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):45-50.
66. Meng Wang, Ru-Ying Hu, Hai-Bin Wu et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep*. 2015;5:11503.
67. Wang P, Kang D, Cao W et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28(2):109-22.
68. Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K et al. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol-Austria. *BMC Public Health* 2014;14:1058.
69. Li Zhi Jun, Yang Xue Ling, Yao Yan et al. Circulating adiponectin levels and risk of endometrial cancer: Systematic review and meta analysis. *Exp Ther Med*. 2016 Jun;11(6):2305-2313.
70. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*. 2010 Sep;53(9):1867-76.

(Надійшла до редакції 23.05.2018 р.)

Патогенетические механизмы онкогенеза при сахарном диабете и анализ онкологической заболеваемости у пациентов с сахарным диабетом в регионе Прикарпатья

Т.С. Вацеба¹, Л.К. Соколова²

¹ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

²ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В статье приведены мировые данные эпидемиологических исследований о распространенности онкологических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом (СД), результаты изучения причинно-следственных взаимосвязей и механизмов онкогенеза у таких пациентов. Обсуждается роль гиперинсулинемии, гипергликемии, ожирения и цитокинового дисбаланса как возможных факторов формирования онкологического риска на фоне синдрома хронического метаболического стресса и иммунодепрессии. Приведены результаты начатого эпидемиологического анализа онкологических заболеваний у пациентов с СД в Прикарпатском регионе. **Целью** исследования было изучение спектра онкологических заболеваний у пациентов с СД, исследование их возрастных и клинических характеристик, оценка зависимости локализации рака от компенсации СД и индекса массы тела (ИМТ). **Материалы и методы.** Изучены и статистически обработаны архивные данные Прикарпатского онкологического центра, областной клинической больницы г. Ивано-Франковска и амбулаторные карты 386 пациентов с СД в сочетании с онкологическими заболеваниями за 2012-2017 годы. **Результаты.** Установлено, что чаще всего онкологические заболевания встречаются у больных с СД2 средней тяжести, в возрасте 60-70 лет, при длительности диабета 6-10 лет. У пациентов с СД1 преобладает рак поджелудочной железы (ПЖЖ) и лимфатической системы, а у больных с СД2 — рак молочной железы (МЗ), кожи, матки, ПЖЖ, колоректальной локализации, простаты, желудка и легких. Установлено достоверное влияние ожирения на частоту рака МЗ, матки, простаты и колоректальной локализации у пациентов с СД2. Состояние компенсации СД не влияет на локализацию онкологического процесса. **Выводы.** Пациенты с СД требуют прицельной настороженности в отношении риска онкологических заболеваний и диагностического мониторинга для своевременного выявления рака разных локализаций.

Ключевые слова: сахарный диабет, онкогенез, факторы роста, гипергликемия, ожирение, адипоцитокينات.

Pathogenetic mechanisms of oncogenesis in diabetes mellitus and analysis of cancer incidence in patients with diabetes mellitus in the Precarpathian region

T.S. Vatsaba¹, L.K. Sokolova²

¹SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

²SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Science of Ukraine»

Abstract. The article presents the world data of epidemiological studies on the prevalence of cancer in patients with diabetes mellitus (DM). The causal relationships and mechanisms of oncogenesis in patients with diabetes mellitus are studied. The role of hyperinsulinemia, hyperglycemia, obesity and cytokine imbalance in this category of patients as possible factors for the formation of cancer risk against the background of a syndrome of chronic metabolic stress and immunosuppression is discussed. The results of the epidemiological analysis of oncological diseases in patients with diabetes mellitus in the Carpathian region are presented. **The aim** of the study was to investigate the spectrum of oncological diseases in patients with diabetes in the Carpathian region, to investigate their age and clinical characteristics, to evaluate the dependence of cancer localization on the compensation of diabetes and BMI. **Materials and methods.** The archival data of the Carpathian Oncology Center, Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital and outpatient cards of 386 patients with diabetes mellitus in combination with cancer for 2012-2017 years have been researched and statistically processed. **Results.** It was found that most often oncological diseases are found in patients with type 2 diabetes, aged 60-70 years, of moderate severity, with a duration of diabetes of 5-10 years. In patients with type 1 diabetes, pancreatic cancer and lymphatic system predominate, and in patients with type 2 diabetes breast cancer, skin, uterus, pancreas, colorectal, prostate, stomach and lungs. The true effect of obesity on the incidence of breast, uterus, prostate and colorectal localization in patients with type 2 diabetes has been established. The state of compensation for diabetes does not affect the localization of the oncological process. **Conclusions.** Patients with diabetes require special screening and monitoring for the timely detection of cancer of these localizations.

Keywords: diabetes mellitus, oncogenesis, growth factors, hyperglycemia, obesity, adipocytokines.

Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на рак щитоподібної залози після лікування радіоактивним йодом і рекомбінантним людським тиреотропіном

Н.М. Степура,
Г.А. Замотаєва,
С.В. Гулеватий,
М.Д. Тронько

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

Резюме. Актуальність. Використання рекомбінантного людського тиреотропіну перед проведенням поопераційної радіоїодної абляції у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (РЩЗ) дозволяє запобігти небажаним ефектам гіпотиреозу та знизити радіотоксичність. **Метою** роботи було порівняння дії йоду-131 на імунну систему хворих на РЩЗ залежно від підходу до лікування радіоактивним йодом: із використанням людського рекомбінантного тиреотропіну і на тлі відміни тиреоїдних гормонів. **Матеріали та методи.** Проведено визначення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) після радіоїодотерапії у двох групах хворих: у стані евтиреозу з використанням людського рекомбінантного тиреотропіну (29 хворих, група А) та в стані гіпотиреозу після відміни левотироксину (35 пацієнтів, група В). Вимірювання рівня ЦІК проводили напередодні, через 6 днів, 1 і 6 місяців після введення радіоїоду. **Результати.** Після проведення радіоїодотерапії з використанням людського рекомбінантного тиреотропіну не виявлено вірогідних змін рівня ЦІК протягом усього періоду обстеження, тоді як у пацієнтів групи В вміст ЦІК значно збільшувався з максимальним рівнем через один місяць після введення радіоїоду. **Висновок.** Використання людського рекомбінантного тиреотропіну в терапії радіоактивним йодом знижує негативну дію йоду-131 на імунологічні параметри хворих на рак щитоподібної залози.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, радіоїодотерапія, йод-131, циркулюючі імунні комплекси, людський рекомбінантний тиреотропін, гіпотиреоз.

Проблема онкологічної патології щитоподібної залози (ЩЗ) є однією з актуальних у сучасній ендокринології. Рак ЩЗ (РЩЗ) — най-

* 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

© Н.М. Степура, Г.А. Замотаєва, С.В. Гулеватий, М.Д. Тронько

частіший вид злоякісних новоутворень органів ендокринної системи, що становить 90% від усіх випадків [1, 2]. Основними способами лікування РЩЗ є хірургічне видалення органа та радіоїодотерапія, яка зазвичай проводиться радіоактивним йодом-131, що селективно накопичу-

Оригінальні дослідження

ється тиреоцитами, піддаючи їх деструкції [3, 4]. Метою радіойодотерапії є абляція залишкової або атопічної тиреоїдної тканини, а також лікування віддалених метастазів.

Захоплення радіоактивного йоду відбувається лише за наявності достатнього рівня в крові тиреотропного гормону (ТТГ), оптимальний вміст якого в плазмі крові перед початком лікування має дорівнювати близько 30 мОд/л. Досягти такого стану у хворих можна двома способами — ендогенним та екзогенним. У клінічній практиці здебільшого застосовується ендогенний спосіб, який передбачає відміну приймання L-тироксину протягом декількох тижнів. Натомість за таких умов у деяких хворих (надто в молодих пацієнтів) відміна замісної гормонотерапії може призводити до появи виражених симптомів гіпотиреозу (слабкість, сонливість, депресія, відчуття «морозності», набряки), а інколи — активувати ріст пухлини та рецидив захворювання (через стимуляцію ТТГ залишків тиреоїдної тканини). Другий спосіб — екзогенний, і сьогодні в пацієнтів із пухлинами ЩЗ він реалізується за допомогою синтетичного рекомбінантного тиреотропного гормону людини. Як правило, його призначають перед курсом радіойодотерапії з метою підвищення ефективності останньої. Використання людського рекомбінантного тиреотропіну дозволяє пацієнтам продовжувати терапію L-тироксинам до самого початку радіойодотерапії та позбавляє їх розвитку симптоматики гіпотиреозу. Крім цього, застосування людського рекомбінантного тиреотропіну підвищує ефективність захоплення йоду та зменшує стимуляцію клітин фолікулярного епітелію ендогенним ТТГ. Усе це знижує ймовірність прогресування процесу та розвитку метастазів. Також важливим аргументом застосування людського рекомбінантного тиреотропіну є те, що такий захід дозволяє знизити дозу опромінення радіойодом і, відповідно, негативний вплив променевої терапії на організм [5, 6].

Одним із показників, що характеризує стан гуморальної імунної відповіді організму, є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Імунні комплекси (ІК) утворюються шляхом безпосереднього з'єднання антигенів (як екзогенних, так і ендогенних) з антитілами. В організмі існує ціла низка імунорегуляторних механізмів, які підтримують вміст ЦІК на фізіологічному рівні. За умов надмірного утворення ІК зберігаються

в циркуляції впродовж тривалого часу та можуть відкладатися в різних органах і судинах, де здатні ініціювати запальні процеси [7, 8]. Отже, ЦІК є патогенним чинником розвитку запальних й автоімунних процесів, судинних уражень.

Раніше нами було показано, що проведення радіойодотерапії хворим на тиреоїдний рак у стані гіпотиреозу призводить до значних і тривалих порушень імуногенезу. Зокрема, за таких умов спостерігається вірогідне підвищення рівня ЦІК із максимумом через один місяць після введення радіойоду [9].

Метою даної роботи було визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів у хворих на РЩЗ у процесі лікування радіоактивним йодом на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну.

Матеріали та методи

Радіойодотерапію хворі на РЩЗ проходили в блоці для лікування радіофармацевтичними препаратами у відкритому вигляді ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Обстежено дві групи хворих: перша група — пацієнти, які отримували радіойод на тлі застосування **людського рекомбінантного тиреотропіну**, друга група — хворі, яким радіойодотерапію проводили в стані гіпотиреозу. До першої групи увійшли 29 хворих — 20 жінок і 9 чоловіків віком від 14 до 66 років (середнє значення — $37,1 \pm 1,9$ року). Середня кількість отриманих курсів радіойодотерапії становила $1,14 \pm 0,08$, а середня активність йоду-131 — $4006,7 \pm 183,9$ МБк. Другу групу становили 35 хворих — 24 жінки та 8 чоловіків віком від 15 до 58 років (середнє значення — $34,6 \pm 1,3$ року). Середня кількість отриманих курсів радіойодотерапії становила $1,12 \pm 0,06$, а середня активність йоду-131 — $3880,2 \pm 70,5$ МБк. Усі обстежені не мали віддалених метастазів.

Контролем була група донорів відповідного вікового та статевого складу — 23 особи.

Визначення рівня ЦІК проводили напередодні проведення радіойодотерапії та на 6-у добу, через 1 і 6 місяців. Вміст ЦІК у сироватці крові хворих на РЩЗ визначали методом преципітації їх поліетиленгліколем із молекулярною масою 6000 (Serva) з наступним вимірюванням оптичної щільності досліджуваних зразків на

спектрофотометрі СФ-46 із довжиною хвилі 450 нм [10]. Вміст ЦІК представляли в умовних одиницях ($E_{450} \times 10^3$).

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Перед початком роботи було отримано інформовану згоду від пацієнтів і позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати та їх обговорення

Результати визначення кількості ЦІК у хворих на РЩЗ, яким радіойодотерапію проводили в стані гіпотиреозу та на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну, наведено в таблиці.

Із наведених даних видно, що напередодні проведення радіойодотерапії в обох обстежених групах хворих кількість ЦІК була вірогідно більшою за таку в контролі. Між досліджуваними групами пацієнтів вірогідної різниці у вмісті ЦІК не встановлено.

На 6-у добу після введення терапевтичних активностей радіойоду в усіх обстежених рівень ЦІК збільшувався. У пацієнтів, яким радіойодотерапію проводили на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну, кількість ЦІК зросла на 11,0%, тоді як у хворих, яким вве-

Таблиця. Рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на РЩЗ на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну в процесі радіойодотерапії ($E_{450} \times 10^3$)

Контроль (донори)	Перед введенням йоду-131	Після введення йоду-131		
		через 6 днів	через 1 міс.	через 6 міс.
63,7±2,2	I група			
	90,7±5,3	100,7±6,3	62,5±6,5	72,0±6,4
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$
		$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	
88,6±3,8	II група			
	88,6±3,8	114,7±4,1	131,7±6,5	82,1±6,6
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$
		$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	
	$p_3 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_3 < 0,05$	$p_3 > 0,05$

Примітка: p — відносно показника донорів; p_1 — відносно вихідного показника; p_2 — відносно показника через 6 днів після РЙТ; p_3 — між показниками хворих I і II груп.

дення радіойоду проводили в стані гіпотиреозу, даний показник збільшився на 30,0% і набув вірогідної різниці з вихідним значенням ($p < 0,05$). У хворих другої групи вміст ЦІК продовжував зростати та досягнув максимального значення через 1 місяць після проведення радіойодотерапії. У групі хворих на тиреοїдний рак, які напередодні проведення радіойодотерапії отримували людський рекомбінантний тиреотропін, вміст ЦІК у цей період обстеження був вірогідно меншим від показника як шостого дня після радіойодотерапії, так і показника перед проведенням радіойодотерапії.

Через 6 місяців у пацієнтів, радіойодотерапію яким проводили на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну, вміст ЦІК був вірогідно меншим від вихідного значення і не мав вірогідної різниці з контролем. У хворих, яким введення йоду-131 проводили в стані гіпотиреозу, рівень ЦІК у цей період обстеження знижувався та досягав вихідного, але все ще залишається вірогідно більшим за контрольний.

Отже, у результаті проведеної роботи виявлено особливості змін кількості ЦІК у хворих на РЩЗ за різних умов проведення радіойодотерапії: на тлі гіпотиреозу та після застосування людського рекомбінантного тиреотропіну. Введення терапевтичних активностей йоду-131 хворим на тиреοїдний рак у стані гіпотиреозу призводило до збільшення кількості ЦІК протягом усього періоду обстеження з максимумом їх утворення через місяць після РЙТ. Навпаки, за умов застосування людського рекомбінантного тиреотропіну спостерігалася інша динаміка утворення ЦІК. Так, попри незначне підвищення кількості ЦІК на 6-у добу після радіойодотерапії, їх вміст через 1 і 6 місяців був вірогідно меншим від вихідного показника та практично відповідав показнику контролю. Отже, застосування людського рекомбінантного тиреотропіну перед проведенням РЙТ не призводить до збільшення вмісту ЦІК у сироватці крові хворих на РЩЗ.

Висновки

1. У хворих на рак щитоподібної залози після проведення радіойодотерапії в стані гіпотиреозу рівень імунних комплексів збільшувався протягом усього періоду обстеження та досягав максимуму через один місяць після введення ізотопу.

Оригінальні дослідження

2. Після введення терапевтичних активностей радіоїоду на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну не виявлено зростання вмісту комплексів антиген-антитіло. Кількість ЦИК у цій групі хворих була на рівні контрольних значень.

Список використаної літератури

- Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, Cherpurniy M, Demidchik Y, Gavrilin Y, et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiat Res.* 2006 Jan;165(1):1-8.
- Рибаків СЙ, Тарашенко ЮМ, Янчий ІР. Географія раку щитоподібної залози в Україні. *Ендокринологія (Матеріали VII з'їзду ендокринологів України).* 2007;12:242. (Rybakov SYu, Tarashchenko YuM, Yanchyy IR. Geography of thyroid cancer in Ukraine. *Endokrynolohiya (Materialy VII z'yizdu endokrynolohiv Ukrayiny).* 2007;12:242).
- Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine lobar ablation as an alternative to completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2003 Feb;24(2):203-8.
- Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Dec;19(12):1381-91.
- Ванушко ВЭ, Фадеев ВВ, Румянцев П. Принципы гормональной терапии после хирургического лечения новообразований щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи.* 2012;4:26-9. (Vanushko VE, Fadeyev VV, Rumyantseva PO. Principles of hormone therapy after surgical treatment of thyroid neoplasms. *Oupukhohi golovy i shei.* 2012;4: 26-9).
- Люстер М. Сучасні погляди на використання рекомбінантного людського ТТГ у веденні хворих на рак щитоподібної залози. *Acta Oncologica.* 2006;45:1018-30. (Lyuster M. Modern views on the use of recombinant human TTG in the management of patients with thyroid cancer. *Acta Oncologica.* 2006;45:1018-30).
- Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. *Иммунология.* 2000;581. (Roit A, Brostoff J, Mail D. *Immunology.* 2000;581).
- Daniel V, Susal C, Weimer R, Zimmermann R, Huth-Kuhne A, Opelz G. Association of immune complexes and plasma viral load with CD4⁺ cell depletion, CD8⁺DR⁺ and CD16⁺ cell count in HIV⁺ hemophilia patients. Implication for the immunopathogenesis of HIV-induced CD4⁺ lymphocyte depletion. *Immunol Lett.* 2001;76(2):69-78.
- Степура НМ, Замотаева ГА. Рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на диференційований рак щитоподібної залози в процесі радіоїодотерапії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2010;31(2):14-18. (Stepura NM, Zamotayeva HA. Level of circulating immune complexes in patients with differentiated thyroid cancer in the process of radioiodine therapy. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya.* 2010;31(2):14-8).
- Haskova V, Koslik J, Riha I. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glucol precipitation. *Immunitasforsoh.* 1978;154(4):399-406.

(Надійшла до редакції 14.05.2018 р.)

Содержание циркулирующих иммунных комплексов у больных раком щитовидной железы после лечения радиоактивным йодом и человеческим рекомбинантным тиреотропином

Н.Н. Степура, Г.А. Замотаева, С.В. Гулеватый, Н.Д. Тронько
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Актуальность. Использование рекомбинантного человеческого тиреотропина до проведения послеоперационной радиоидной абляции у больных дифференцированным раком щитовидной железы позволяет предотвратить нежелательные эффекты гипоти-

реоза и снизить радиотоксичность. **Целью** работы было сравнение действия йода-131 на иммунную систему больных раком щитовидной железы при различных подходах в лечении радиоактивным йодом: с использованием рекомбинантного человеческого тиреотропина и на фоне отмены тиреоидных гормонов. **Материалы и методы.** Проведено определение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) после радиоидотерапии в двух группах больных: в состоянии эутиреоза с использованием рекомбинантного человеческого тиреотропина (29 больных, группа А) и в состоянии гипотиреоза после отмены приема левотироксина (35 пациентов, группа В). Измерение уровня ЦИК проводили накануне, через 6 дней, 1 и 6 месяцев после введения радиоидода. **Результаты.** После проведения радиоидотерапии с использованием рекомбинантного человеческого тиреотропина не выявлено достоверного изменения уровня ЦИК на протяжении всего периода обследования, в то время как у пациентов группы В содержание ЦИК значительно увеличивалось с максимальным уровнем через один месяц после введения радиоидода. **Вывод.** Использование рекомбинантного человеческого тиреотропина в радиоидотерапии снижает негативное действие йода-131 на иммунологические параметры больных раком щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, радиоидотерапия, йод-131, циркулирующие иммунные комплексы, рекомбинантный человеческий тиреотропин, гипотиреоз.

Contents of circulating immune complexes in patients with thyroid cancer after treatment with radioactive iodine and recombinant human thyrotropin

N.N. Stepura, G.A. Zamotayeva, S.V. Gulevatyi, N.D. Tronko
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The use of recombinant human thyrotropin before postoperative radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer allows to prevent undesirable effects of hypothyroidism and reduce radio-toxicity. **The aim** of the work was to compare the immunogenic action of 131-I in patients with thyroid cancer at various approaches to treatment with radioactive iodine: with the use of recombinant human thyrotropin and with the abolition of thyroid hormones. **Materials and methods.** The levels of circulating immune complexes (CIC) were measured after radioiodine therapy in 29 euthyroid patients submitted to recombinant human thyrotropin therapy (group A) and 35 hypothyroid patients with levothyroxine withdrawal (group B). CIC analysis was carried out the day before, in 6 days, 1 and 6 months after radioiodine administration in both groups. **Results.** Significant changes in CIC were not detected throughout the follow-up period when Thyrogen was used in radioiodine therapy while CIC content was significantly increased with a maximum level in one month after radioiodine administration in group B. **Conclusion.** The use of recombinant human thyrotropin for radioiodine therapy reduces the negative effect of 131-I on the immunological parameters of thyroid cancer patients. **Keywords:** thyroid cancer, radioiodine therapy, circulating immune complexes, iodine-131, recombinant human thyrotropin, hypothyroidism.

Порівняльний аналіз поопераційних ускладнень тиреоїдектомії та субтотальної резекції щитоподібної залози у хворих на дифузний токсичний зоб

Ю.В. Булдігіна¹,
С.Л. Шляхтич²,
Г.М. Терехова¹,
З.Г. Лисова¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²Київський міський центр ендокринної хірургії, КМКЛ № 3

Резюме. Мета — ретроспективне вивчення результатів хірургічного лікування пацієнтів із дифузним токсичним зобом залежно від обсягу операційного втручання (субтотальна резекція щитоподібної залози або тиреоїдектомія) з урахуванням тривалості операції, кількості ранніх (кровотечі, пошкодження поворотних гортанних нервів) і пізніх поопераційних ускладнень (параліч голосових складок, розвиток стійкого гіпаратиреозу та рецидиву тиреотоксикозу), а також порівняння доз препаратів L-тироксину, що забезпечують компенсацію поопераційного гіпотиреозу.

Методи: загальноклінічні, інструментальні, імуноферментні, радіоімунні, статистичні. **Результати.** Після порівняння результатів тиреоїдектомії та субтотальної резекції щитоподібної залози у хворих із дифузним токсичним зобом не виявлено вірогідних відмінностей у частоті виникнення таких ускладнень, як кровотеча та парез поворотних гортанних нервів, а також паралічу голосових складок і стійкого гіпаратиреозу. Середня добова доза препаратів тиреоїдних гормонів, що забезпечує стан евтиреозу після хірургічного лікування, не залежала від обсягу операції.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, хірургічне лікування, субтотальна резекція щитоподібної залози, тиреоїдектомія.

Хірургічне втручання є одним із головних методів лікування пацієнтів із дифузним токсичним зобом (ДТЗ), проте багато дискусій точиться щодо оптимального обсягу оперативного втручання.

* 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

© Ю.В. Булдігіна, С.Л. Шляхтич, Г.М. Терехова, З.Г. Лисова

Більшість авторів пропонують тиреоїдектомію (ТЕ), оскільки вважають розвиток поопераційного гіпотиреозу не ускладненням, а метою операції у хворих на ДТЗ. Свій підхід вони аргументують тим, що за наявності залишку тиреоїдної тканини зберігається «мішень» для аутоантител [1-9]. Інші пропонують виконувати субтотальну резекцію

VERTE ►

Оригінальні дослідження

(СР) із диференційованим підходом до об'єму залишку тиреоїдної тканини, аби досягти евтиреоїдного стану у хворих [10-12].

Метою даного дослідження було вивчення результатів хірургічного лікування пацієнтів із ДТЗ залежно від обсягу операції (субтотальна резекція щитоподібної залози або тиреоїдектомія) з урахуванням тривалості операції, кількості ранніх (кровотечі, пошкодження поворотних гортанних нервів) і пізніх поопераційних ускладнень (параліч голосових складок, розвиток стійкого гіпопаратиреозу та рецидиву тиреотоксикозу), а також дози препаратів L-тироксину, що забезпечують компенсацію поопераційного гіпотиреозу.

Матеріали та методи

З метою встановлення/підтвердження діагнозу проводили обов'язкове обстеження пацієнтів, що передбачало застосування клінічних, лабораторних та інструментальних методів і включало збирання анамнестичних даних, скарг пацієнтів, огляд, пальпацію щитоподібної залози (ЩЗ), загальні та біохімічні аналізи крові, визначення тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного (T_4 в), трийодтироніну вільного (T_3 в), паратгормону, антитіл до тиреопероксидази (АТПО) і до рецептора ТТГ (АТрТТГ), електрокардіографію, ультразвукове обстеження ЩЗ, добовий холтерівський моніторинг.

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводили ультразвукове дослідження за стандартною методикою (апаратами Toshiba SSA-580A та Ultima PA ГРИС. 941217.01343 ИЗ). За наявності осередкових утворень проводили тонкоглову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) під контролем ехографії.

Для оцінки функціонального стану ЩЗ і щитоподібних залоз досліджували вміст гормонів у сироватці венозної крові методом радіоімунного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Immunotech (Чехія).

Для дослідження рівнів АТПО та АТрТТГ у сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу із застосуванням стандартних наборів фірми Medizim (Німеччина).

Оцінку крововтрати проводили за результатами аналізу інтраопераційної та ранньої поопераційної крововтрати (у першу добу) та поопераційних кровотеч протягом 6 діб після операційного втручання, а також визначення показників «чер-

воної крові» — гемоглобіну та еритроцитів. Інтраопераційну крововтрату визначали гравіметричним методом за E. Wangensteen у модифікації E. Sacers і G. Whiteeemburg [13]. Ранню поопераційну крововтрату оцінювали за масою крові в ємності вакуумно-аспіраційної дренажної системи. Спостереження за дренажними системами здійснювали впродовж 20-24 годин після операційного втручання.

Для аналізу частоти ускладнень упродовж 6 діб по операції фіксували випадки пізніх поопераційних кровотеч.

Перед оперативним втручанням усі пацієнти отримали консультацію отоларинголога. Після операційного втручання за підозри на травмування поворотного гортанного нерва пацієнтів повторно оглядав отоларинголог із проведенням непрямой ларингоскопії.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Excel із використанням методів варіаційної статистики (t-критерію Стьюдента для визначення вірогідності різниці середніх величин). Дані наведено як $M \pm m$. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$. Кореляційний аналіз між рядами показників виконували за допомогою критерію χ^2 Пірсона.

Результати та їх обговорення

Проаналізовано 130 історій хвороб пацієнтів із ДТЗ, які пройшли хірургічне лікування. Групу становили 29 чоловіків і 101 жінка віком від 19 до 76 років (у середньому $44,1 \pm 3,2$ року). Тривалість захворювання на момент операції коливалась від 1 до 30 років, становивши в середньому $4,6 \pm 1,2$ року.

Основними показаннями до оперативного лікування були: великі розміри зоба — у 79 (60,8%) пацієнтів, рецидивуючий перебіг захворювання — у 80 (61,5%), серцево-судинні ускладнення — у 38 (29,2%), із них недостатність серцевих клапанів із серцевою недостатністю ІІІ ступеня мали 25 (19,2%) пацієнтів, фібриляцію передсердь — 10 (7,69%). Тиреотоксичну офтальмопатію діагностовано в 38 (29,2%) хворих, осередкові утворення в ЩЗ — у 33 (25,38%), медикаментозну алергію на тиреостатичні препарати — у 3 (2,3%) хворих.

Усі хворі перед оперативним втручанням отримували терапію тиреостатиками, бета-блокаторами, за необхідності — преднізолоном, і на

момент операції були в стані компенсації тиреотоксикозу. Рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів становили в середньому: ТТГ — $1,1 \pm 0,08$ мОд/л, T_4 в — $13,8 \pm 1,4$ пмоль/л, T_3 в — $3,46 \pm 0,4$ пмоль/л. Рівень АТПО становив у середньому $456,41 \pm 32,2$ МО/мл, АТрТТГ — $24,84 \pm 3,01$ МО/л, що було вірогідно вище за референтні показники норми ($p < 0,05$).

Для зменшення швидкості кровотоку в ЩЗ призначали препарати неорганічного йоду, які активно використовуються в підготовці до оперативного лікування. Пацієнтам із медикamentозною алергією перед операційним втручанням проводили плазмаферез (2-3 сеанси).

За результатами рентгенографії шийно-загрудничного простору з контрастуванням стравоходу барієм у 68 пацієнтів виявлено ознаки відхилення трахеї у 28 (41,2%) випадках і компресію стравоходу у 12 (17,6%) хворих.

Перед оперативним втручанням усі пацієнти пройшли обстеження в отоларинголога. За результатами непрямой ларингоскопії у 2 пацієнтів було виявлено неповне змикання голосових складок під час фонації, зумовлене в одному випадку парезом правого, у другому — лівого поворотного гортанного нерва.

Вибір методу анестезії здійснювали з урахуванням багатьох чинників: функціонального стану ЩЗ, характеру, розмірів і локалізації зоба, змін анатомо-топографічних структур шиї, стану життєво важливих функцій, віку пацієнта, наявності або відсутності супутньої хронічної патології, обсягу запланованого операційного втручання. Основними завданнями анестезіологічного забезпечення під час оперативного втручання були: захист лабільної психічної сфери пацієнтів, що найліпше досягалось застосуванням транквілізаторів (гідазепам 0,02-0,05 г тричі на день) на етапах передопераційної підготовки та безпосередньо в премедикації. Для премедикації, спрямованої на передопераційну симпатичну блокаду, застосовували 0,01% клофелін у дозі 1 мл внутрішньом'язово.

Для введення в анестезію обирали медикацію з м'яким початковим періодом індукції, яка не подразнює рефлексогенні зони дихальних шляхів і не стимулює вагусні ефекти; застосовувався пропофол із розрахунку 2-2,5 мг/кг, в/в, по 40 мг кожні 10 хвилин до настання ефекту. З метою виключення свідомості також використовували пропофол у дозі 4-12 мг/кг у вигляді безперервної інфузії шприцевим насосом. Ефективною була

преоксигенація з раннім переходом на штучну вентиляцію легень, адже оперативні втручання на ЩЗ «на самостійному диханні» для виявлення пошкодження поворотного нерва за допомогою мовного контакту обґрунтовано відійшли в минуле.

Додатково до програми інтраопераційного знеболювання включали препарати, які сприяли гальмуванню надмірного виділення та дії тиреоїдних гормонів на органи та системи, а саме: гангліоблокатори, нейролептики, β -блокатори, глюкокортикоїди. Найчастіше використовували дексаметазон 4-8 мг в/в, метопролол 1-2 мг/хв в/в, кордарон 5 мг/кг протягом 20-120 хв на 5% глюкозі, дроперидол 15-20 мг в/в.

Для анестезіологічного забезпечення ми відмовились від традиційних інгаляційних анестетиків, оскільки вони стимулюють симпто-адреналову активність, а фторотан провокує розвиток тиреотоксичної гепатопатії аж до гострої печінкової недостатності. За тяжкого тиреотоксикозу повноцінний нейровегетативний захист забезпечували нейролептаналгезією.

Інтраопераційну аналгезію досягали короткодіючим опіоїдом фентанілом у дозі 2,5-150 мкг/кг з індивідуальними інтервалами між введеннями.

У поопераційний період здійснювали моніторинг гемодинаміки (контроль АТ і ЧСС) і температурних показників, продовжували інфузію ізотонічних розчинів в об'ємі 1-1,5 л і застосування β -блокаторів і глюкокортикоїдів із поступовим зменшенням доз. Для ліквідації транзиторної гіпокальціємії призначали препарати кальцію.

У перші 2 доби пацієнти скаржились на незначний біль у ділянці поопераційної рани, дискомфорт під час ковтання, які усувались введенням ненаркотичних анальгетиків. У першу добу по операції температура тіла пацієнтів підвищувалась до субфебрильних значень і найчастіше не вимагала лікування.

Якщо на етапі компенсації тиреотоксикозу пацієнт приймав преднізолон, у поопераційний період його відміняли за схемою: по 5 мг упродовж 7 днів. Дози β -блокаторів, що застосовувались для лікування різних видів порушення серцевого ритму на передопераційному етапі, поступово зменшували по досягненні стану медикamentозної компенсації, а після оперативного лікування в більшості хворих відміняли зовсім. Приймання препаратів для лікування супутньої патології, призначених лікарями-консультантами, продовжували в поопераційний період.

Оригінальні дослідження

Після виконаної операції здійснювали гістологічне дослідження видаленої тканини ЩЗ. Серед 102 пацієнтів із ДТЗ у 63 (61,7%) гістологічних препаратах виявлено характерну посилену проліферацію епітелію з переважаючим перетворенням сосочкових виростів на фолікули, фолікулярний епітелій циліндричної або кубічної форми з рідким колоїдом. У кожному п'ятому випадку спостерігали трансформацію фолікулярного епітелію в клітини Ашкиназі.

У 18 (17,6%) випадках спостерігали паренхіматозний тип будови тканини. Проліферація відбувалась паралельно з надмірним новоутворенням дрібних фолікулів, вистелених низьким циліндричним епітелієм і лімфоїдними інфільтратами. У 21 (20,6%) випадку будова залози мала колоїдно-проліферативний характер із підсиленою проліферацією тиреоїдного епітелію з утворенням подушечок Сандерсона або сосочкових виростів. Фолікулярний епітелій у більшій частині — кубічний, колоїд — в основному оксифільний, рідкий.

Окремо проаналізовано результати гістологічного дослідження видалених ЩЗ у 28 пацієнтів із вузловими утвореннями на тлі ДТЗ. У 22 (78,6%) виявлено вузловий колоїдний зоб макро-, нормо- та мікрофолікулярної будови з поодинокими подушечками Сандерсона, у 2 (7,1%) випадках спостерігали макро-, нормо-, мікрофолікулярний зоб, який поєднувався з вираженим ядерним поліморфізмом, лімфоїдною інфільтрацією та склерозуванням стромы, що імітувало вузлуотворення. В одному (3,6%) випадку встановлено фолікулярну аденому на тлі позавузлової тканини з мікрофолікулярною будовою, вираженою гіперплазією та рубцюванням, ще в одному (3,6%) — аденоматозні вузли з кістоподібною дегенерацією; у 2 (7,1%) хворих гістологічно підтверджено папілярний рак ЩЗ.

За результатами УЗД кукси після субтотальної резекції ЩЗ її розміри становили від 1 см³, до 3 см³, у середньому — 2,2±0,1 см³.

Результати хірургічного лікування пацієнтів із ДТЗ залежно від обсягу операції (субтотальна резекція ЩЗ або тиреоїдектомія) наведено в **таблиці 1**.

Порівняння результатів тиреоїдектомії та субтотальної резекції ЩЗ не виявило вірогідних відмінностей у таких оцінюваних критеріях операційного втручання, як середня тривалість операції, середній об'єм інтраопераційної крововтрати та середня тривалість поопераційного

стаціонарного лікування. Вірогідні відмінності спостерігали для показників об'єму кукси ЩЗ і середньої кількості виділень по дренажу. Отже, за усіх рівних вихідних умов результати порівняння наслідків тиреоїдектомії та субтотальної резекції ЩЗ, виконаних хірургами достатньої кваліфікації, дозволяють вважати, що оперативним втручанням із меншим ризиком є саме тиреоїдектомія.

Кількість ранніх поопераційних ускладнень наведено в **таблиці 2**.

Як видно з наведених даних, досліджувані параметри вірогідно не різнились у групах субтотальної резекції ЩЗ і тиреоїдектомії (за умови проведення операції хірургами однакового кваліфікаційного рівня).

За результатами індивідуального аналізу слід зазначити, що ранній поопераційний період в одного пацієнта ускладнився кровотечею з підшкірних судин, у 2 випадках зафіксовано кровотечу з верхньої правої артерії, в одному випадку — з правої судинної ніжки та в одній пацієнтки — з кукси ЩЗ.

Таблиця 1. Результати хірургічного лікування залежно від обсягу оперативного втручання (M±m, n=130)

Показник	Тиреоїдектомія (n=65)	Субтотальна резекція ЩЗ (n=65)
Середня тривалість операції (хв)	110,83±6,40	108,79±2,39
Середній об'єм інтраопераційної крововтрати (мл)	84,80±1,39	85,40±1,46
Об'єм кукси ЩЗ (см ³)	0	2,20±0,06*
Середня кількість виділень по дренажу (мл)	46,60±0,93	65,86±1,33*
Середня тривалість гіпертермії (год)	20,12±0,68	20,62±0,67
Середня тривалість поопераційного стаціонарного лікування (дні)	6,77±0,06	6,59±0,07

Примітка: * — вірогідна різниця TE за t-критерієм Стьюдента (p<0,05).

Таблиця 2. Частота ранніх поопераційних ускладнень субтотальної резекції щитоподібною залозою та тиреоїдектомії у хворих на ДТЗ, n (%)

Ускладнення	Субтотальна резекція ЩЗ (n=65)	Тиреоїдектомія (n=65)	p
Поопераційна кровотеча	3 (4,6)	2 (3,1)	0,6483
Транзиторний гіпаратиреоз	6 (9,2)	5 (7,7)	0,7526
Парез голосових складок	6 (9,2)	5 (7,7)	0,7526

Примітка: p — вірогідність різниці за критерієм χ^2 Пірсона.

Ознаки транзиторного гіпаратиреозу виявлено на 3-5-у добу в 6 (9,3%) пацієнтів після субтотальної резекції ЩЗ та в 5 (7,7%) пацієнтів після тиреоїдектомії.

Як відомо, головною причиною порушення рухливості голосових складок є травматизація поворотних гортанних нервів під час оперативного втручання у випадках деформації топографо-анатомічних співвідношень унаслідок значного збільшення ЩЗ або анатомічної близькості поворотного гортанного нерва з нижньою щитоподібною артерією, надмірного застосування електрокоагуляції або за рахунок розвитку поопераційного набряку, гематоми або залучення нерва в рубцевий процес. За тривалістю перебігу пошкодження поворотних гортанних нервів розподіляють на два види: транзиторні порушення, що тривають до 6 міс., і стійкі порушення, які тривають понад 6 місяців.

Зазвичай у ранній поопераційний період доступні інструментальні методи не дозволяють об'єктивно диференціювати парез і параліч поворотних гортанних нервів, можливо діагностувати лише порушення рухливості голосових складок. Часто в цей період однобічне пошкодження поворотного гортанного нерва може спричинити рефлекторний спазм голосової складки на контрлатеральному боці, що імітує клініку цілковитого паралічу гортані.

Результати індивідуального аналізу особливостей пошкодження поворотних гортанних нервів показали, що на першу добу після операційного втручання в 16 (12,3%) пацієнтів розвинулись охриплість голосу, або афонія, помірні або значні порушення дихання, напади кашлю. За даними непрямой ларингоскопії в 3 (2,3%) пацієнтів виявлено парез правої голосової складки, у 4 (3,1%) — лівої, двобічний парез — у 4 (3,1%) пацієнтів, парез лівої голосової складки та параліч правої — у 2 (1,5%) пацієнтів, парез правої голосової складки та параліч лівої — в одного (0,8%) пацієнта, у 3 (2,3%) прооперованих діагностовано двобічний параліч голосових складок. Вірогідної різниці в частоті цього ускладнення залежно від обсягу хірургічного втручання не виявлено.

Аналіз розвитку пізніх поопераційних ускладнень (паралічу голосових складок, стійкого гіпаратиреозу та рецидиву тиреотоксикозу) проведено на підставі даних клінічного та гормонального обстеження прооперованих у терміни від 6 до 12 міс. (для паралічу голосових складок

Таблиця 3. Частота пізніх поопераційних ускладнень після субтотальної резекції щитоподібної залози та тиреоїдектомії у хворих на ДТЗ, n (%)

Ускладнення	Субтоталь- на резекція ЩЗ (n=65)	Тиреоїд- ектомія (n=65)	p
Параліч голосових складок	2 (3,1)	1 (1,5)	0,5591
Стійкий гіпаратиреоз	3 (4,6)	1 (1,5)	0,3097
Рецидив ДТЗ	2 (3,1)	0 (0)	0,1541

Примітка: p — вірогідність різниці за критерієм χ^2 Пірсона.

і стійкого гіпаратиреозу) та 5 років для рецидиву ДТЗ після операційного втручання.

Кількість пізніх поопераційних ускладнень залежно від обсягу операційного втручання у хворих на ДТЗ наведено в **таблиці 3**.

Як видно з наведених даних, вірогідної різниці в частоті розвитку паралічу голосових складок, стійкого гіпаратиреозу та рецидиву ДТЗ після субтотальної резекції ЩЗ або тиреоїдектомії не виявлено.

У 124 (95,4%) пацієнтів після проведення операційного втручання діагностовано поопераційний гіпотиреоз. У 6 (4,6%) хворих після субтотальної резекції ЩЗ зафіксовано евтиреоїдний стан, у 2 розвинувся рецидив тиреотоксикозу: в одного пацієнта — через 16 міс., у другого — впродовж 24 міс. після операційного втручання. Хворих із рецидивом тиреотоксикозу в подальшому було направлено на лікування радіоактивним йодом (^{131}I).

Усім пацієнтам із поопераційним гіпотиреозом (95,4%) призначали замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів. Добова доза препаратів тиреоїдних гормонів, що забезпечувала евтиреоїдний стан, становила $125,5 \pm 12$ мкг у групі після субтотальної резекції ЩЗ і $131,75 \pm 14$ мкг після тиреоїдектомії. Отже, вірогідної різниці в дозах тиреоїдних гормонів для пацієнтів після хірургічного втручання на ЩЗ різного обсягу не виявлено ($p > 0,05$ за t-критерієм Стьюдента).

Висновки

1. Порівняння результатів тиреоїдектомії та субтотальної резекції ЩЗ у пацієнтів із ДТЗ не продемонструвало вірогідних відмінностей у частоті виникнення таких ускладнень, як кровотеча та парез поворотних гортанних нервів, а також розвитку паралічу голосових складок і стійкого гіпаратиреозу.
2. Середня добова доза препаратів тиреоїдних гормонів, необхідна для досягнення стану ев-

Оригінальні дослідження

тиреозу після хірургічного лікування хворих із ДТЗ, не залежить від обсягу операційного втручання.

Список використаної літератури

1. Мамаева СК. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и прогноз его результатов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27. Москва, 2008;25. (Mamaeva SK. Surgical treatment of diffuse toxic goiter and forecast of its results: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 14.00.27. Moscow, 2008;25).
2. Цуркан АЮ, Ванушко ВЭ. Влияние клинических показателей на результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011; IV(2):259-361. (Tsurkan AYU, Vanushko VE. The influence of clinical indicators on the results of surgical treatment of diffuse toxic goiter. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2011; IV(2):259-361).
3. Annerbo M, Stalberg P, Helman P. Management of Grave's diseases is improved by total thyroidectomy. World J Surg. 2012 Aug;36(8):1943-6.
4. Sung TY, Lee YM, Yoon JH, Chung KW, Hong SJ. Long-term effects of surgery in Grave's diseases: 20 years experience in a single Institution. Int J Endocrinol. 2015;2015:542641.
5. Adwoa Opoku-Boateng, Wang Tracy S, Sosa Julie Ann. Thyroidectomy in patients with Graves' disease. Epidemiology and genetic factors in Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. 2015 Jan;99-113.
6. Bojic T, Paunovic I, Diklic A, Zivaljevic V, Zoric G, Kalezic N, et al. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease — analysis of 1432 patients. BMC Surg. 2015 Apr 9;15:39.
7. Limonard EJ, Bisschop PH, Fliers E, Nieveen van Dijkum EJ. Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism. Scie World J. 2012;2012:548796.
8. Stathopoulos P, Gangidi S, Kotrotsos G, Cunliffe D. Graves' disease: a review of surgical indications, management, and complications in a cohort of 59 patients. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 Jun;44(6):713-7.
9. Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. World J Surg. 2010 Jun;34(6):1261-4.
10. Бебезов БХ, Нуралиев МА, Какчеева ТТ. Тактика лечения диффузного токсического зоба. Клиническая медицина. 2013;91(9):61-7. (Bebezov BK, Nuraliev MA, Kakcheeva TT. Tactics of the treatment of diffuse toxic goiter. Klinicheskaya meditsina. 2013;91(9):61-7).
11. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, et al. Changes in the thyroid function of Grave's disease patients treated by subtotal thyroidectomy. Endocr J. 2012;59(12):1115-20.
12. Maschuw K, Schlosser K, Lubbe D, Nies Ch, Bartsch DK. Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease and their outcome on postoperative transient hypoparathyroidism: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2012;6(13):234.
13. Norris E Lenahan, Theodore A Spitz, DeForest W Metcalf. Blood determination and estimation of blood loss during surgical operations. Arch Surg. 1948;57(3):435-42.

(Надійшла до редакції 27.04.2018 р.)

Сравнительный анализ послеоперационных осложнений тиреоидэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы у больных диффузным токсическим зобом

Ю.В. Булдыгина¹, С.Л. Шляхтич², Г.Н. Терехова¹,
З.Г. Лисова¹

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

²Киевский городской центр эндокринной хирургии, КГКБ № 3

Резюме. Цель — ретроспективное изучение результатов хирургического лечения пациентов с диффузным токсическим зобом в за-

висимости от объема операционного вмешательства (субтотальная резекция щитовидной железы или тиреоидэктомия) с учетом продолжительности операции, количества ранних (кровотечений и повреждений поворотных гортанных нервов) и поздних послеоперационных осложнений (паралич голосовых складок, развитие стойкого гипопаратиреоза и рецидива тиреотоксикоза), а также сравнение доз препаратов L-тироксина, которые обеспечивают компенсацию послеоперационного гипотиреоза. **Методы:** клинические, инструментальные, иммуноферментные, радиоиммунные, статистические. **Результаты.** После сравнения результатов операционных вмешательств у больных диффузным токсическим зобом, а именно тиреоидэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы, не выявлено достоверных отличий в частоте таких осложнений, как кровотечение, парез поворотных гортанных нервов, а также голосовых складок и стойкий гипопаратиреоз. Средняя суточная доза препаратов тиреоидных гормонов, которая обеспечивает состояние эутиреоза после хирургического лечения пациентов с диффузным токсическим зобом, не зависела от объема операции.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, хирургическое лечение, субтотальная резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия.

Comparative analysis of the postoperative complications of thyroidectomy and subtotal thyroid gland resection in patients with the diffuse toxic goiter

Yu.V. Buldygina¹, S.L. Shlyakhtych², G.M. Terekhova¹,
Z.G. Lisova¹

¹State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism of V.P. Komisarenko of NAMS of Ukraine»

²Kyiv City Center of Endocrine Surgery

Abstract. The goal of the research was to study retrospectively the results of surgical treatment of diffuse toxic goiter depending on the volume of surgical intervention (subtotal thyroid and thyroid gland resection), namely the duration of the operation, the number of early postoperative complications (bleeding and recurrent laryngeal nerve injury) and late postoperative complications (vocal cords paralysis, development of stable hypoparathyroidism and thyrotoxicosis recurrence), as well as comparison of doses of levothyroxine providing compensation of postoperative hypothyroidism. **Methods:** general medical, instrumental, immunoenzyme, radioimmunoassay techniques, statistical. **Results.** After comparing the results of surgical intervention for diffuse toxic goiter, namely, thyroidectomy and subtotal resection of the thyroid gland, there were no probable differences in the frequency of occurrence of such complications as the flow of blood and paresis of recurrent laryngeal nerves, as well as paralysis of the vocal cords and persistent hypoparathyroidism. The average daily dose of thyroid hormones providing the state of euthyroidism after surgical treatment of diffuse toxic goiter (DTG) did not depend on the volume of surgical operation.

Keywords: diffuse toxic goiter, surgical treatment, subtotal resection of the thyroid gland, thyroidectomy.

Тиреотропна функція гіпофіза та йодний статус у хворих на рак щитоподібної залози напередодні призначення I-131

М.Д. Тронько,
В.І. Кравченко,
С.В. Гулеватий,
В.І. Красніков,
І.А. Лузанчук,
Б.К. Медведєв,
В.А. Музь

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

Резюме. Мета роботи. Вивчення тиреотропної функції гіпофіза та йодного статусу хворих на диференційований рак щитоподібної залози напередодні введення їм радіоактивного йоду. **Матеріали та методи.** Обстежено 110 хворих на папілярний і фолікулярний рак щитоподібної залози, прооперованих 2016-2017 роками, яких було госпіталізовано у відділення радіонуклідної діагностики та терапії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Серед обстежених було 90 жінок віком $40 \pm 12,34$ року та 20 чоловіків віком $42 \pm 11,0$ року. За один місяць перед госпіталізацією хворим відміняли супресивну терапію L-тироксином і призначали низькойодну дієту. Безпосередньо перед госпіталізацією проводили клінічне та лабораторне обстеження хворих. **Результати.** Рівень ТТГ на час обстеження у жінок становив $79,0 \pm 28,5$ мМО/л, у чоловіків — $83 \pm 27,0$ мМО/л. Медіана тиреоглобуліну (Тг) для всієї групи становила 4,1 нг/мл, у 44,64% випадків виявлено рівень Тг 2 нг/мл або нижче, що позитивно розцінюється відносно прогнозу абляції радіоактивним йодом. Рівень Тг понад 2 нг/мл виявлено в 55,35% спостережень, із них у 17,86% — понад 50 нг/мл, у 8,93% — понад 100 нг/мл. Медіанне значення рівня екскреції йоду в обстежених становило 92,87 мкг/л, від 9,34 мкг/л до 851 мкг/л (від 19,0 мкг/добу до 588,41 мкг/добу). Понад 75% хворих мали йодурію, нижчу від 100 мкг/г креатиніну, серед них 20% мали ідеальні результати — нижче від 30 мкг/г креатиніну, чверть хворих, імовірно, не дотримували необхідного низько-йодного харчування та мали йодурію понад 100 мкг/г креатиніну. Усі хворі отримали I-131 у середньому в дозі $3844,15 \pm 227,89$ МБк (від 2180 МБк до 6000 МБк залежно від маси тіла та клінічного діагнозу). **Висновок.** Встановлено необхідність суворішого дотримання хворими низькойодної дієти та проведення терапії I-131 після досягнення хворими задовільного йодного статусу.

Ключові слова: тиреоїдектомія, низькойодна дієта, тиреотропний гормон, тиреоглобулін, йодурія, опромінення радіойодом.

* 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

Оригінальні дослідження

Чорнобильська аварія та опромінення щитоподібної залози (ЩЗ) радіоактивним йодом є причиною виникнення значної кількості раків цієї залози, зокрема в населення України [1-3]. Основними типами раку є папілярний і фолікулярний, які вважаються диференційованими типами та мають позитивні прогнози [4-6]. У наших дослідженнях 98% випадків становив папілярний рак ЩЗ. Загальноприйнята форма лікування диференційованого раку ЩЗ — тотальна тиреоїдектомія, радіоактивна абляція, супресія та замісна гормональна терапія тироксином. Після хірургічного втручання залишаються окремі тиреоцити та незначні частки тканини ЩЗ у шії й можливі метастази в різних тканинах. Уражена диференційованим раком ЩЗ та її залишки мають величезну потребу в йоді, яку можна використовувати з метою діагностики та лікування із застосуванням радіоактивного йоду [7, 8]. У ЩЗ функціонує натрій-йод-сімпортер (NIS), який забезпечує накопичення йоду проти градієнта концентрації [9, 10]. Експресія NIS у пухлині ЩЗ корелює з її здатністю концентрувати радіоактивний йод. Тиреотропний гормон (ТТГ) регулює експресію генів, пов'язаних із синтезом гормонів у ЩЗ, а також NIS, тиреоглобуліну (Тг), тиреопероксидази (ТРО) [10]. Підвищення рівня ТТГ у сироватці внаслідок тиреоїдектомії напряму стимулює експресію гена NIS і транспорт NIS у мембрану тиреоцитів, що підвищує захоплення радіоактивного йоду. Поглинання йодиду після стимуляції ТТГ є достатнім у більшості пацієнтів із раком ЩЗ для утилізації бета-випромінювання радіоактивного йоду в процесі лікування метастазів або залишків ракових клітин після видалення пухлини. Понад 70% усіх випадків диференційованого раку ЩЗ здатні концентрувати радіоактивний йод після стимуляції ТТГ. В інших випадках диференційованого раку ЩЗ не відбувалося експресії NIS, незважаючи на стимуляцію ТТГ, а це свідчить про негативний прогноз [11, 12]. Встановлено, що зниження регуляції експресії гена NIS призводить до резистентності до терапії I-131 унаслідок зниження рівня поглинання йоду в клітинах ЩЗ, ураженої раком [13]. Поопераційна абляція залишків ЩЗ із використанням радіоактивного йоду зменшує ризик повторного виникнення хвороби, підвищує термін життя пацієнта після загальної тиреоїдектомії.

Дієта з низьким вмістом йоду в комбінації зі стимуляцією ТТГ сприяє утилізації спожитого радіоактивного йоду в залишках тканин ЩЗ або пухлині [14]. Погіршення самопочуття хворих після відміни замісної терапії тироксином і призначення низькоїодної дієти нерідко призводить до того, що поради лікаря не виконуються хворими, тому й виникає ризик не отримати позитивного результату щодо зниження рівня йоду в організмі. Різниця між дієтою з низьким рівнем споживання йоду та дієтою, вільною від споживання йоду, а також причини їх недотримання вимагають подальшого вивчення. За повторної необхідності приймати радіоактивний йод деякі хворі, посилаючись на попередній досвід недостатньо радикального лікування радіоактивним йодом, не погоджуються з вимогою не вживати продуктів із високим вмістом йоду, дотримуючи повсякчас відповідної дієти. Пацієнт повинен використовувати рекомендації лікаря щодо споживання тих або інших продуктів, існує широкий вибір продуктів із низьким вмістом йоду. Завдання лікаря — зорієнтувати хворого на правильну підготовку до поопераційного опромінення метастазів, до виникнення в нього мотивації відносно низькоїодного харчування. **Мета роботи** — вивчення дійсної підготовки хворих до абляції радіоактивним йодом і поліпшення ефекту лікування радіоактивним йодом папілярного раку ЩЗ.

Матеріали та методи

Обстежено 110 хворих на рак ЩЗ, із них 108 — із папілярним і 2 — із фолікулярним раком. Усіх хворих було прооперовано протягом 2016-2017 років і госпіталізовано на лікування у відділення радіонуклідної діагностики та терапії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» через 1 місяць після відміни супресивної терапії L-тироксином і призначення низькоїодної дієти. Серед обстежених було 90 жінок віком від 18 до 65 років (середній вік — $40 \pm 12,34$ року) та 20 чоловіків віком від 22 до 58 років (середній вік — $42 \pm 11,0$ року). Усім хворим було надано рекомендації щодо низькоїодної дієти, наведені в **таблиці 1**.

Визначення концентрацій ТТГ, Тг, антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) проводили з вико-

Таблиця 1. Рекомендації щодо низькоїодної дієти в лікуванні диференційованого раку щитоподібної залози

Рекомендується	Не рекомендується
Сіль нейодована	Йодована сіль, морська сіль
Каші та вироби з гречки, пшениці, пшона, вівса, кукурудзи, рису — до 200 г, усі вироби без добавок	Хліб, булочні вироби з добавкою препаратів йоду, йодованої солі, морської капусти або морських водоростей, із додаванням молока, яєць
препаратів йоду, яєць і молока	М'ясні консерви, м'ясо з приправами, що містять йод
Свіже м'ясо птиці, яловичина, телятина, баранина — не більше за 150 г/день	Масло вершкове, майонез, олія соєва. Усі молочні продукти, включаючи сирні продукти
Олія рослинна: соняшникова, кукурудзяна, оливкова	Морська риба, усі види морепродуктів
Прісноводна риба	Кріп, петрушка, зелені листові овочі, картопля фрі, соуси, соя, квасоля
Свіжі овочі або приготовані без харчових добавок, картопля	Консервовані фрукти, яблучне пюре, маслини, курага, сухофрукти
Фрукти свіжі: яблука, персик, диня, авокадо, цитрусові або приготовані з них соки	Солені горішки, чіпси та інші снеки. Яєчний жовток, соя та продукти з неї, молочний шоколад, морозиво. Усі продукти та страви, які мають червоний, оранжевий або брунатний колір (багато з них мають йодний барвник еритропоезин — E127)
Гриль, рагу, салати, домашнє варення, мед, желе; омлет із білків; негазовані та газовані безалкогольні напої (лимонад, кола дієтична, напої, що не містять барвника еритропоезину — E127), фіточаї	Користування закладами громадського харчування: їдальні, кафе, ресторани
Домашнє харчування з продуктів із низьким вмісту йоду з використанням нейодованої солі	

ристанням PIA набору фірми IMMUNOTECH (Чехія). Референтні значення відповідно до набору реактивів, які використовувались, становили: ТТГ — 0,17-4,05 мМО/л, Тг — 0-50 нг/мл, АТТГ — 0-30,0 МО/мл.

Проби сечі отримували від кожного пацієнта відповідно до загального протоколу проведення досліджень і зберігали за температури 5°C, якщо проби аналізували протягом 24 годин, якщо пізніше — за -20°C. Концентрацію йоду в сечі визначали методом Sandell-Kolthoff [15] у модифікації Dun [16] із використанням спектрометрії. Рівень креатиніну сироватки крові вимірювали з використанням наборів реагентів «CREATININE ALKALINE PICRATE» BioSystems S.A. Barcelona (Іспанія). Визначення креатиніну здійснювали шляхом вимірювання забарвленого комплексу, який утворюється після взаємодії креати-

ніну з пікриновою кислотою в лужному середовищі, на спектрофотометрі з довжиною хвилі 500 нм.

Пацієнти отримували радіоактивний йод у дозі від 2160 МБк до 6000 МБк залежно від маси тіла та повного клінічного діагнозу. Хворі перебували в індивідуальних палатах-боксах протягом 5-6 днів. Напередодні виписки проводили сцинтиграфію всього тіла на ОФЕКТ.

Статистичний аналіз виконували за допомогою програми SPSS11,0 для Windows (SPSS Corporation, Chicago, IL, США) та MedStat [17]. Нормальність даних перевіряли за допомогою тесту Kolmogorov-Smirnoff. Різницю між середніми значеннями обраховували за допомогою t-тесту для незалежних зразків. За нормального розподілу даних результати представляли як середні (М) ± стандартне відхилення. За аномального розподілу дані представляли як медіану та 25% і 75% квантилі. Проводили порівняння між групами відповідно до тесту Mann-Whitney, вірогідності вважали різницю за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

ТТГ — найважливіший чинник регуляції функції ЩЗ, його рівень має зворотну залежність від вмісту тиреоїдних гормонів у крові та суттєво підвищується після видалення цієї залози. У даному дослідженні середнє значення ТТГ ($n=82$) у крові становило $79,7 \pm 28,19$ мМО/л, у 56,09% випадків показники були в межах 30-80 мМО/л, у 24,39% — 80-100 мМО/л, у решті проб — понад 100 мМО/л (рис. 1). Статевої різниці в показниках ТТГ у чоловіків і жінок не спостерігалось ($83,0 \pm 27,0$ мМО/л і $79,0 \pm 28,5$ мМО/л відповідно, $p > 0,05$).

Лише в одного хворого рівень ТТГ у крові був меншим від 30 мМО/л, що в цілому свідчить про повноцінну, радикальну тиреоїдектомію. Важливим показником, що визначає радикальність видалення ЩЗ, а також наявність/відсутність метастазів раку в прилеглих тканинах і віддалених органах, є рівень Тг. Вважають що під час приймання супресивних доз L-тироксину клінічне значення має будь-яка концентрація Тг, що перевищує тло, надто якщо гіпотиреоз унаслідок відміни

Оригінальні дослідження

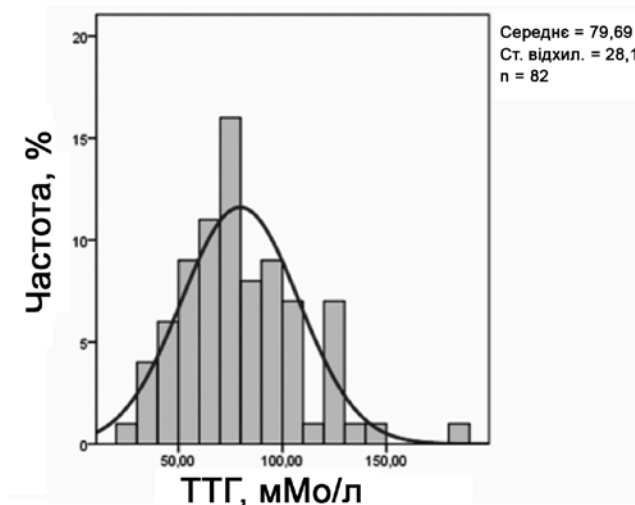


Рис. 1. Гістограма розподілу показників ТТГ у сироватці крові обстежених перед введенням I-131.

L-тироксину викликає підвищення його рівня. Тому оптимальним вважається нульовий або майже нульовий рівень Тг у сироватці – до 2 нг/мл. Більші рівні Тг вірогідно вказують на наявність залишків ракової тканини, ці показники необхідно враховувати перед призначенням радіаційної абляції, у деяких виняткових випадках вони є показанням для повторних операцій із видалення метастазів.

Серед обстежених після тиреоїдектомії дослідження Тг проведено в 56 хворих, результати наведено на **рис. 2**. Медіана становила 4,1 [1,1-11,75] нг/мл. У 44,64% випадків рівень Тг не перевищував 2 нг/мл, що може позитивно розцінюватися відносно прогнозу після абляції радіоактивним йодом. У решті 55,36% спостережень рівень Тг був більшим, із них у 19,64% – понад 50 нг/мл і у 8,93% – понад 100 нг/мл, що, можливо, зумовлено присутністю метастазів і може бути показанням для більшої дози I-131 для абляції.

Показники АТТГ були в межах від нуля до 1000 МО/мл, медіана становила 20,0 МО/мл. Кількість результатів у межах 0-100 МО/мл становила 85,2%, понад 100 МО/мл – 14,8%,

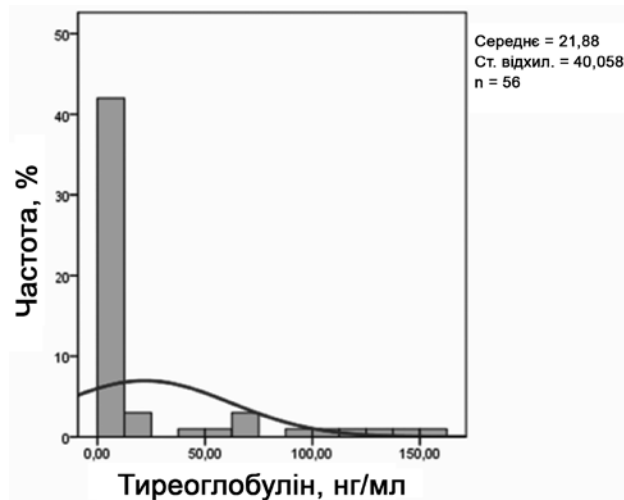


Рис. 2. Гістограма розподілу показників тиреоглобуліну в сироватці крові обстежених перед введенням I-131.

серед них один випадок із титром антитіл 1000 МО/мл. З огляду на те, що рак ЩЗ інколи супроводжується аутоімунним тиреоїдитом, у клінічному аналізі стану хворого дослідження цих показників має певне значення. Але антитіла в крові залишаються навіть за відсутності антигену, тому ми вважаємо, що визначення АТТГ для характеристики ефективності абляції має обмежене значення на етапі лікування раку ЩЗ радіоактивним йодом після тиреоїдектомії.

Важливим моментом для досягнення ефективності введеного радіоактивного йоду є максимальне зниження вмісту власного, нерадіоактивного йоду в організмі. Це досягається шляхом відміни приймання супресивних доз L-тироксину та дієти з низьким вмістом йоду в продуктах.

Медіана рівня екскреції йоду в обстежених становила 92,87 мкг/л, у межах від 9,34 мкг/л до 851 мкг/л (від 19,0 мкг/добу до 588,41 мкг/добу). Суттєвої різниці в показниках йодурії, ТТГ і креатиніну залежно від статі не виявлено, лише показник Тг був вірогідно меншим у жінок (**табл. 2**).

Таблиця 2. Показники тиреотропної функції, тиреоглобуліну та йодурії у хворих на рак ЩЗ перед опроміненням

Стать	n	Йодурія, мкг/л МЕ [1-3-я квартилі]	ТТГ, мМО/л МЕ [1-3-я квартилі]	Тг, нг/мл МЕ [1-3-я квартилі]	Креатинін, ммоль/л МЕ [1-3-я квартилі]	Доза опромінення, МБк M±m
Чоловіки	20	104,04 [63,68-182,95]	83,5 [63,9-96,67]	10,2 [5,53-40,99]	17,2 [13,58-20,48]	3830,89±208,53
Жінки	90	89 [49,64-186,38]	75,88 [59,7-97,3]	2,5 [0,45-9,1]*	14,1 [10,75-20,33]	3847,04±225,76
Загалом	110	92,87 [53,85-188,85]	75,89 [60,13-97,97]	4,1 [1,15-11,75]	14,8 [11,23-20,70]	3844,15±227,89

Примітка: * — вірогідна різниця з показником чоловіків ($p < 0,005$).

Припустимий відносний показник ефективності запланованої абляції радіоактивним йодом залишків ЩЗ у прооперованих визначається в сечі в межах менше від 100 мкг йоду на г креатиніну. У даному дослідженні близько 74% хворих мали такі показники йодурії. Серед них 20% мали ідеальні результати — менше від 30 мкг/г креатиніну. Але майже чверть хворих, можливо, не дотримували необхідного низькоїодного харчування, були погано підготовленими до абляції, що в подальшому могло негативно вплинути на результати радіоїодної терапії (табл. 3). На жаль, половина із цих хворих мали йодурію понад 150 мкг/г креатиніну, коли взагалі проводити абляцію радіоїодом не рекомендується [23].

Отже, розглядаючи отримані дані, необхідно констатувати, що дослідження рівня ТТГ і Тг у сироватці крові після тиреоїдектомії свідчать про радикальний рівень оперативного втручання та добрий прогноз для подальшого лікування радіоактивним йодом. Застосування низькоїодної дієти суттєво підвищує ефективність лікування диференційованого раку ЩЗ із застосуванням абляції I-131. Останнім часом в усіх країнах Європи запроваджено масову йодну профілактику, унаслідок цього відбувається йодизація багатьох продуктів, тому виникають труднощі щодо дотримання низькоїодної дієти, як це рекомендується перед введенням радіоїоду. Було зафіксовано [18, 19] прогресивне падіння рівня йоду в ЩЗ унаслідок підвищення споживання населенням йодованої солі та харчових добавок, які містять йод, і взагалі зміна харчових звичок населення впливає на цей процес.

Таблиця 3. Йодурія в чоловіків і жінок напередодні введення I-131 (мкг/г креатиніну)

Стать	n	МЕ [1-3-я квартилі]	<30 n (%)	>30 - <100 n (%)	>100 n (%)
Чоловіки	20	56,08 [32,92-86,08]	3 (15)*	14 (70)	3 (15)*
Жінки	90	52,80 [31,74-107,85]	20 (22,22)*	44 (48,88)	26 (28,88)*
Загалом	110	54,05 [32,49-102,16]	23 [20,91]	58 (52,73)	29 (26,36)

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи >30 - <100 мкг/г креатиніну.

Україна є єдиною країною в Європі, де не прийнято законодавчі акти відносно масової йодної профілактики. На перший погляд це сприяє дотриманню низькоїодної дієти хворими на рак ЩЗ. Водночас на ринок країни надійшли десятки препаратів, що містять йод, і відбувається стихійне, неконтрольоване збагачення продуктів йодом, що може впливати на складання дієти з низьким вмістом йоду. На наш погляд, не можна скидати з розрахунку також низьку свідомість хворих, які після припинення приймання L-тироксину перебувають у гіпотиреоїдному стані з відповідним поганим самопочуттям і, як наслідок, порушують призначену низькоїодну дієту. Можливо, саме враховуючи ці особливості, фахівці з інших країн обмежують призначення низькоїодної дієти перед введенням I-131 до 2 тижнів [20-23]. У деяких країнах термін низькоїодної дієти ще менший — близько 1 тижня [23, 24]. Місяць низькоїодної дієти у хворих на диференційований рак ЩЗ після тиреоїдектомії та відміни приймання L-тироксину, що застосовується в Україні, є обтяжливим для хворих. Після відміни L-тироксину тиреоїдектомовані хворі перебувають у стані важкого гіпотиреозу, який спричинює суттєве погіршення якості життя внаслідок порушення водного, мінерального й ліпідного обміну та діяльності серцево-судинної системи [25-27]. Як наслідок, у цих хворих мають місце нездужання, втомлюваність, порушення сну, диспепсії, закрепи, озноб, психологічні симптоми відчуття біди, включаючи депресію та занепокоєння. Незбалансоване обмежене низькоїодне харчування ще більше погіршує самопочуття хворих. Тому важливим завданням фахівців є вивчення можливості корекції цих проявів. Ми вважаємо, що одним із моментів лікування таких хворих є скорочення стану гіпотиреозу та дотримання низькоїодної дієти впродовж 2 тижнів. Прикладів ефективності такої дієти досить багато [20-23], але в кожному випадку враховували особливості харчування в тій або іншій країні або регіоні. Подальші дослідження, які будуть враховувати йодний статус хворих, спосіб лікування, демографічні дані пацієнтів, стадію пухлини, дозу радіоактивного йоду, віддалені результати, такі як рецидив і смертність, нададуть необхідну відповідь на це важливе питання.

Висновки

1. Рівень тиреотропного гормону в сироватці крові хворих на рак ЩЗ перед введенням I-131 свідчив про достатню стимуляцію залишків тканини ЩЗ у більшості хворих.
2. Рівень тиреоглобуліну в сироватці крові понад 2 нг/мл вказував на наявність залишків тиреоїдної тканини в 55,35% випадків серед хворих після тиреоїдектомії та на необхідність абляції радіоактивним йодом у більшості пацієнтів.
3. Більшість хворих (73,6%) мали задовільну йодурію – менше від 100 мкг/г креатиніну перед терапією радіоїодом. Понад чверть хворих (26,4%) напередодні введення радіоїоду мали надмірний вміст йоду в організмі, що заважає дії радіоїоду на залишки ЩЗ і метастази.
4. Йодний статус у хворих на рак щитоподібної залози вимагає корекції шляхом суворішого дотримання низькоїодної дієти та відміни L-тироксину, можливо, за 2 тижні перед введенням радіоїоду.
5. Для успішного лікування хворих на диференційований рак щитоподібної залози необхідно запровадити обов'язкове визначення йодурії та проводити терапію I-131 після досягнення задовільного низькоїодного стану хворих.

Список використаної літератури

1. Тронько НД, Богданова ТИ. Рак щитовидної залози у дітей України (последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Чернобыльинтеринформ, 1997;200. (Tronko ND, Bogdanova TI. Thyroid cancer among Ukrainian children (after Chernobyl accident) K.: Chernobyl'interinform, 1997;200).
2. Holm LE. Thyroid cancer after exposure to radioactive I-131. Acta Oncol. 2006;45(8):1037-40.
3. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, Chepurniy M, Demidchik Y, Gavrilin Y, et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. Radiat Res. 2006 Jan;165(1):1-8.
4. Schlumberger MG. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1998;338(5):297-306.
5. Komissarenko IV, Tronko ND, Kovalenko AY. Post-Chernobyl papillary thyroid cancer in children and adolescents of Ukraine. Langenbeck's Arch Surg. 2010;395(4):479.
6. Chow SM, Law SC, Au SK, Leung TW, Chan PT, Mendenhall WM, et al. Differentiated thyroid carcinoma: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. Head Neck. 2002 Jul;24(7):670-7. Head Neck. 2002 Jul;24(7):670-7.
7. Hershman JM, Bland WH, Gordon HE. In: (ed. CM Haskell), Cancer Treatment, 4th eds. WB Saunders, Philadelphia, PA. 1995:743-52.

8. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1998 Jan 29; 338(5):297-306.
9. De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiol Rev. 2000;80:1083-105.
10. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid. 2004 Jul; 11(5):407-14.
11. Robbins J, Maria J, Merino, Boice Jr. JD, Ron E, Kenneth BA, et al. Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. Ann Intern Med. 1991;115(2):133-47.
12. Schmutzler C, Koehle J. Innovative strategies for the treatment of thyroid cancer. Eur J Endocrinol. 2000 Jul;143(1):15-24.
13. Schmutzler C, Winzer J, Meissner-Weigl J, Kohrle J. Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL-5 rat thyroid cells. Biochem Biophys Res Commun. 1997 Nov 26;240(3):832-8.
14. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galagac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. Thyroid 2010;20:1129-38.
15. Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. Microchemica Acta. 1937 Mar;1(1):9-25.
16. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD, Bourdoux P, Gaitan E, et al. Methods for measuring iodine in urine. The Netherlands International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. 1993:71.
17. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2004;8(1):155-67. (Lyah UE, Gurianov VG. Medical-biology and clinical data analyze using specialized statistical package. Vestnik Gigiyeny i Epidemiologii. 2004;8(1):155-67).
18. Pittman JA Jr, Dailey GE, Beschi RJ. Changing normal values for radioiodine uptake. N Engl J Med. 1969; 280:1431-4.
19. Moorthy D, Sood A, Ahluwalia A, Kumar R, Pandey RM, Pandav CS, et al. Radioiodine kinetics and thyroid function following the universal salt iodization policy. Natl Med J India. 2001 Mar-Apr;14(2):71-4.
20. Park JT 2nd, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rTSH scanning in patients taking levothyroxine. Thyroid. 2004;14:57-63.
21. Choi JH, Kim HI, Park JW, Song EH, Ko BJ, Cheon GJ, et al. Analysis of urine iodine excretion decrease by two-week stringent low iodine diet for remnant thyroid ablation with radioactive iodine in Korean patients with thyroid cancer: prospective study. Nucl Med Mol Imaging. 2008;42:375-82.
22. Morsch EP, Vanacor R, Furlanetto TW, Schmid H. Two weeks of a low-iodine diet are equivalent to 3 weeks for lowering urinary iodine and increasing thyroid radioactive iodine uptake. Thyroid. 2011;21:61-7.
23. Josephine H, Zhiheng HH, Bansal V, Hennessey J. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. Clin Endocrinol. 2016;84:3-12.
24. Minkyung Lee, Yu Kyung Lee, Tae Joo Jeon, Hang Seok Chang, Bup-Woo Kim, Yong Sang Lee, et al. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in iodine-rich areas. Thyroid; 2014 Aug;24(8):1289-96.
25. Yeo HJ, Jo AR, Lee HW, Yi DW, Kang YH, Son SM. Effect of short-term hypothyroid state on lipid profile and cardiovascular risk markers in subjects preparing radioactive iodine therapy. J Korean Thyroid Assoc. 2014 Nov;7(2):172-179.
26. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. Am J Kidney Dis. 1996 Feb;27(2):195-8.
27. Steiger MJ, Watson AR, Morgan AG. Hypothyroidism and renal impairment. J R Soc Med. 1991 Nov;84(11):688-9.

(Надійшла до редакції 25.04.2018 р.)

Тиреотропная функция гипофиза и йодный статус больных раком щитовидной железы перед назначением I-131

Н.Д. Тронько, В.И. Кравченко, С.В. Гулеватый,
В.И. Красников, И.А. Лузанчук, Б.К. Медведев,
В.А. Музь

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

Резюме. Цель — изучение тиреотропной функции гипофиза и йодного статуса больных дифференцированным раком щитовидной железы накануне введения им радиоактивного йода. **Материал и методы.** Обследованы 110 больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы, которые были прооперированы в 2016-2017 годах и поступили на лечение в радиологическое отделение ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». Среди обследованных было 90 женщин в возрасте $40 \pm 12,34$ года и 20 мужчин в возрасте $42 \pm 11,0$ года. За один месяц до поступления в радиологическое отделение больным отменяли супрессивную терапию L-тироксином и назначали низкоiodную диету. Непосредственно перед госпитализацией проводили клиническое и лабораторное обследование. **Результаты.** Уровень ТТГ на момент обследования у женщин составлял $79,0 \pm 28,5$ мМЕ/л, у мужчин — $83 \pm 27,0$ мМЕ/л. Медиана тиреоглобулина по всей группе составила 4,1 нг/мл, 44,64% обследованных имели уровень Тг ниже или равный 2 нг/мл, что позитивно оценивается в отношении прогноза после абляции радиоактивным йодом (I-131). Уровень Тг выше 2 нг/мл наблюдался в 55,35% случаев, из них 17,86% имели значения выше 50 нг/мл, 7,14% — выше 100 нг/мл. Медиана уровня экскреции йода с мочой у обследованных составляла 92,87 мкг/л, в пределах от 9,34 мкг/л до 851 мкг/л (от 19,0 мкг/сутки до 588,41 мкг/сутки). Более 75% больных имели йодурию ниже 100 мкг/г креатинина, среди них 20% имели идеальный результат — ниже 30 мкг/г, четвертая часть больных, возможно, не придерживались необходимого низкоiodного питания и имели йодурию выше 100 мкг/г креатинина. Все больные получали I-131 в среднем в дозе $3844,15 \pm 227,89$ МБк (от 2180 МБк до 6000 МБк) в зависимости от массы тела и клинического диагноза. **Вывод.** Установлена необходимость более строгого соблюдения больными низкоiodной диеты и проведения терапии I-131 после достижения больными удовлетворительного низкоiodного статуса.

Ключевые слова: тиреоидэктомия, низкоiodная диета, тиреотропный гормон, тиреоглобулин, йодурия, облучение радиоiodом.

Thyrotropic function of hypophisys and iodine status in patients with thyroid cancer before I-131 treatment

M.D. Tronko, V.I. Kravcheko, S.V. Gulevatiy,
V.I. Krasnikov, I.A. Luzanchuk, B.K. Medvedev,
V.A. Muz

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

Abstract. The aim was to study thyrotropic function of pituitary gland and iodine status in patients with differentiated thyroid cancer a day before radioiodine therapy. **Materials and methods.** There were examined 110 patients with papillary and follicular thyroid cancer who were subjected to thyroidectomy in 2016-2017 years and radioiodine therapy was started in radiological department of the Institute. Study included 90 women aged 40 ± 12.34 years and 20 men aged 42.0 ± 11.0 years. One month prior to admission to the radiological department, suppressive therapy with L-thyroxine was canceled and a low-iodine diet was prescribed in patients. Clinical and laboratory examinations of patients were carried out directly before hospitalization. **Results.** TSH level in women was 79.0 ± 28.5 mIU/liter, in men — 83.0 ± 27.0 mIU/l at the time of study onset. Median thyroglobulin in whole group was 4.1 ng/ml, the Tg levels lower or equal 2 ng/ml were observed in 44.64% of patients and can be positively estimated regarding to the prognosis after radioiodine (I^{131}) ablation. The Tg levels higher 2 ng/ml were observed in 55.35% patients, 17.86% of them had values higher 50 and 7.14% — higher 100 ng/ml. The median value of the urinary excretion level of iodine in the in the examined subjects was 92.87 mg/l, ranging from 9.34 to 851 $\mu\text{g} / \text{l}$ (from 19.0 to 588.41 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$). More than 75% patients had ioduria lower 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of creatinine, 20% of patients had an ideal result, iodine excretion level — lower than 30 mcg/L, a quarter part of patients probably did not adhere to necessary low iodine diet and represented ioduria higher than 100 $\mu\text{g}/\text{L}$ of creatinine. All patients were taken I-131, the average dose 3844.15 ± 227.89 MBq (from 2180 to 6000 MBq), depending on body mass and clinical diagnosis. **Conclusion.** The need for more strict adherence to low-iodine diet and I^{131} therapy after patient reach a satisfactory low-iodine status have been established.

Keywords: thyroidectomy, low iodine diet, thyrotropic hormone, thyroglobulin, ioduria, radioiodine treatment.

Українсько-Американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій із питань епідеміології, дозиметрії та йодного забезпечення

М.Д. Тронько¹,
І.П. Пастер¹,
Г.А. Замотаєва¹,
С.В. Масюк²

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

Резюме. Для детального вивчення медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) започатковано виконання спільного Українсько-Американського проекту «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні після аварії на Чорнобильській АЕС» (далі — Проект), який передбачає обстеження мешканців України: а) які на момент аварії на ЧАЕС постійно мешкали або тимчасово перебували в найбільш радіаційно забруднених районах Житомирської, Київської та Чернігівської областей; б) яким на момент аварії на ЧАЕС було до 18 років; в) яким у перші тижні після аварії на ЧАЕС було проведено радіометрію щитоподібної залози (ЩЗ); г) які були відібрані методом випадкової вибірки. Сформовано когорту чисельністю 13 243 особи, які протягом 1998-2016 рр. пройшли 5 скринінгових обстежень, що включали: огляд ендокринологом, ультразвукове та гормональні обстеження ЩЗ, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію та хірургічне лікування (за необхідності), а також визначення рівня екскреції йоду із сечею. **Мета** — бібліографічний огляд наукових публікацій за результатами виконання Проекту. **Результати.** У 2 публікаціях із загальних питань викладено методологію організації та виконання Проекту. У 8 публікаціях із питань епідеміології наведено порядок формування когорти Проекту, процедуру проведення скринінгового обстеження та характеристику членів когорти; проаналізовано поширеність і встановлено відносний ризик виникнення основних нозологічних одиниць тиреоїдної патології (3 612 випадків) серед членів когорти залежно від місця постійного мешкання, віку на момент обстеження та статі. У 7 публікаціях із питань дозиметрії реконструйовано динаміку випадіння радіоізотопів ¹³¹I та ¹³⁷Cs на поверхню ґрунту, розроблено дозиметричну модель опро-

* 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: pasteur@ukr.net

мінення щитоподібної залози та розраховано індивідуальні дози на ЩЗ 13 204 членів когорти; проаналізовано вплив дозових похибок на оцінки радіаційних ризиків. У 4 публікаціях із питань йодного забезпечення показано наявність йододефіциту в членів когорти і залежність поглинутих доз опромінення ЩЗ від йодного статусу. **Висновок.** В опублікованих працях представлено методологію проведення довгострокового клініко-епідеміологічного когортного обстеження осіб, які зазнали опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС. Результати тривалого спостереження членів когорти дозволяють провести науково обґрунтовану оцінку ризику виникнення раку ЩЗ та іншої тиреоїдної патології залежно від дози опромінення ЩЗ радіоїодом.

Ключові слова: аварія на Чорнобильській АЕС, Українсько-Американський тиреоїдний проект, когортне дослідження, наукові публікації, бібліографічний огляд.

Унаслідок аварії на четвертому реакторі Чорнобильської атомної електростанції (ЧАЕС) 26 квітня 1986 року стався викид величезної кількості радіоактивних речовин у довкілля, що у вигляді радіоактивних опадів забруднили великі території України та Білорусі. Особливу небезпеку для організму людини становить радіоактивний йод, який надходить аліментарним або інгаляційним шляхом та інтенсивно накопичується в щитоподібній залозі (ЩЗ), викликаючи порушення в її роботі.

На жаль, найчутливішою до негативного впливу радіоїоду є ЩЗ дітей і підлітків, що спричинило істотне збільшення кількості виявлених випадків захворювання на злоякісні новоутворення ЩЗ серед цього контингенту. Ситуацію значно ускладнив дефіцит йоду на переважній більшості радіаційно забруднених територій, що зумовило більш інтенсивне накопичення радіоїоду в ЩЗ.

Для детального вивчення медичних наслідків впливу іонізуючого опромінення ЩЗ після аварії на ЧАЕС проводяться широкомасштабні дослідження, а їх результати публікуються в провідних наукових журналах. Так, аналіз публікацій в електронно-пошуковій системі PubMed, що її було розроблено Національною медичною бібліотекою США (National Library of Medicine), дав 3592 записи під ключові слова «Chernobyl/Chornobyl» і «radiation» і 947 записів під ключові слова «Chernobyl/Chornobyl» і «thyroid» станом на 01.02.2018 року.

1998 року було започатковано виконання спільного Українсько-Американського проекту «Науковий проект дослідження раку

та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (далі – Проект), який передбачав обстеження мешканців України: а) які на момент аварії на ЧАЕС постійно мешкали або тимчасово перебували в найбільш радіаційно забруднених районах Житомирської, Київської та Чернігівської областей; б) яким на момент аварії не виповнилося 18 років; в) яким у перші тижні після аварії було проведено радіометрію ЩЗ; г) яких було відібрано згідно з методом випадкової вибірки.

Виконавцями Проекту з української сторони є ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (головна установа-виконавець від України, далі – Інститут), ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Управління охорони здоров'я Житомирської, Київської та Чернігівської обласних державних адміністрацій, з американської сторони – National Cancer Institute (головна установа-виконавець від Сполучених Штатів Америки), Columbia University і U.S. Department of Energy.

Основна мета виконання Проекту передбачає проведення медичного обстеження стану ЩЗ в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, своєчасне виявлення тиреоїдної патології, надання необхідної медичної допомоги та оцінка ролі радіації у виникненні захворювань ЩЗ, у тому числі злоякісних пухлин залози.

На початок виконання Проекту (січень 1998 року) Українська інформаційно-дозиметрична база містила записи про 75 349 осіб, які народились у період із 26.04.1968 року до 26.04.1986 року, мали прямі виміри радіо-

Огляди

активності ЩЗ у перші тижні після аварії на ЧАЕС та 1986 року постійно мешкали в найбільш постраждалих районах.

Розрахунки показали, що для досягнення задовільної статистичної потужності рівня понад 80% необхідно обстежити щонайменше 12 000 осіб. Ці розрахунки враховували різні варіанти можливих ризиків, пов'язаних із радіацією, та різні величини індексу радіобіологічної ефективності. З урахуванням можливих складнощів у подальшій роботі (неможливість ідентифікації та відмова від участі потенційних членів когорти), з Української інформаційно-дозиметричної бази рандомізованим методом було відібрано записи на 18 523 особи.

Натомість у процесі подальшої роботи з встановлення поточної адреси постійного мешкання або тимчасового перебування потенційних членів когорти, а також під час запрошення на обстеження виявилось, що цієї кількості осіб буде бракувати для формування вибірки, необхідної для статистичного аналізу. Тому за рекомендацією бінаціональної спостережної ради Проекту було додатково відібрано записи на 13 862 особи. Отже, у результаті двох відборів було сформовано остаточну когорту з 32 385 осіб.

Згідно з протоколом Проекту один раз на два роки всі члени когорти повинні були проходити обстеження співробітниками стаціонарної бригади на базі Інституту та виїзних бригад за місцем мешкання (у лікарнях, поліклініках, амбулаторіях або на фельдшерсько-акушерських пунктах). Перед початком першого обстеження кожному члену когорти детально пояснили мету та завдання Проекту, а також отримали від нього письмову інформовану згоду на участь у Проекті.

Процедура обстеження членів когорти складалася з реєстрації, ультразвукового обстеження ЩЗ, аналізу крові (визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, тиреоглобуліну, іонізованого кальцію, антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну) та визначення рівня йоду в сечі, консультації лікаря-ендокринолога з пальпацією ЩЗ, а також опитування з метою реконструкції доз опромінення ЩЗ. За необхідності призначали додаткове поглиблене обстеження в клініці Інституту (зокрема, тонкоголковою аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) і відповідне лікування.

Обстеження проводили в 5 циклів: квітень 1998 р. — грудень 2000 р., березень 2001 р. — грудень 2003 р., травень 2003 р. — квітень 2005 р., травень 2005 р. — квітень 2007 р., квітень 2012 р. — грудень 2015 р.

Предметом цього огляду є інформація про наукові публікації з питань епідеміології, дозиметрії та йодного забезпечення за результатами виконання Проекту. За весь період виконання Проекту (1998-2017 рр.) було опубліковано 21 наукову працю із цієї проблематики.

ЗАГАЛЬНІ ПУБЛІКАЦІЇ

Tronko MD, Bobulyova OO, Bogdanova TI, Epshtein OV, Likhtaryov IA, Markov VV, Oliynyk VA, Tereshchenko VP, Shpak VM, Beebe G, Bouville A, Brill A, Burch D, Fink D, Greenebaum E, Howe G, Luckyanov N, Masnyk I, McConnell R, Robbins J, Thomas T, Voilleque P. Thyroid gland and radiation (Ukrainian-American Thyroid Project) // Radiation and Humankind. Proceedings of the First Nagasaki Symposium of the International Consortium for Medical Care of Hibakushu and Radiation Life Science (Nagasaki, Japan, 21-22 February 2003). International Congress Series. 2003, 1258, 91-104.

Протягом 1998-2000 років 13 227 членів когорти пройшли перший скринінг, а протягом 2001-2002 років — другий. Виявлено 64 випадки карциноми ЩЗ, у тому числі 43 випадки в першому скринінгу та 21 — у другому. Випадки раку переважали в групах із високою дозою опромінення ЩЗ (>1,0 Гр).

Крім того, на першому скринінгу було виявлено 27 випадків доброякісної хірургічної патології ЩЗ, серед яких 18 випадків фолікулярної аденоми, 2 випадки мультинодулярного аденоматозного зоба, 4 випадки вузлового поодинокого зоба, 1 випадок фіброзного вузлика з дегенеративними змінами, 1 випадок дифузного токсичного зоба (хвороба Грейвса) та 1 випадок дифузного евтиреоїдного зоба.

Тронько МД. Скринінгове обстеження — вірогідний метод оцінки впливу Чорнобильської катастрофи на стан щитовидної залози у дітей та підлітків України // Ендокринологія. 2006;11(1):80-92. (Tronko MD. Screening examination: a reliable method

of assessing the impact of the Chernobyl accident on the thyroid status in children and adolescents of Ukraine // Endokrynologia. 2006;11(1):80-92).

Викладено методологію організації та виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного проекту, головна мета якого — проведення широкомасштабного тривалого епідеміологічного та клініко-морфологічного дослідження з метою виявлення різних форм патології ЩЗ в осіб віком від 0 до 18 років на момент аварії на ЧАЕС, які мали визначену дозу опромінення залози радіоактивним йодом і мешкали у 8 контрольованих районах Київської, Чернігівської та Житомирської областей.

Протягом 1998-2000 років шляхом скринінгового медичного обстеження створено когорту, яка включала 13 243 таких обстежених. Кожні 2 роки члени когорти проходили повторне обстеження. Усього проведено 4 цикли скринінгових досліджень. Отримані результати свідчать про наявність тиреоїдної патології у 26-28% членів когорти, у тому числі діагностовано 88 випадків раку ЩЗ. Встановлено залежність поширеності раку ЩЗ від дози опромінення залози.

ПУБЛІКАЦІЇ З ЕПІДЕМІОЛОГІЇ

Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, Drozd VM, Krysenko NA, Lesnikova NR, Minenko VF, Ostapenko VA, Petrenko SV, Polyanskaya ON, Rzhetski VA, Tronko MD, Bobulyova OO, Bogdanova TI, Ephstein OV, Kairo IA, Kostin OV, Likhtarev IA, Markov VV, Oliynik VA, Shpak VM, Tereshchenko VP, Zamotayeva GA, Beebe GW, Bouville AC, Brill AB, Burch JD, Fink DJ, Greenebaum E, Howe GR, Luckyanov NK, Masnyk IJ, McConnell RJ, Robbins J, Thomas TL, Voillequé PG, Zablotska LB. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods // Radiat Res. 2004 Apr; 161(4):481-92.

У публікації описано мета, дизайн і методи когортного дослідження, яке проводиться в Білорусі та Україні. Загалом обстежено 25 161 особу віком на момент аварії на ЧАЕС <18 років, які кожні 2 роки проходять пере-

вірку на захворювання ЩЗ. Індивідуальні дози опромінення ЩЗ оцінювали на підставі вимірювання радіоактивності ЩЗ 1986 року разом із радіоекологічною моделлю та даними опитування.

Приблизно 100 гістологічно підтверджених раків ЩЗ виявлено за результатами першого скринінгу. Дані дозволять добрати відповідні моделі «доза-ефект», які є важливими як для радіаційної епідеміології, так і для громадського здоров'я, з метою прогнозування ризиків, пов'язаних із впливом радіоактивного йоду під час медичних процедур або ядерних аварій. Планується продовжити спостереження за групою принаймні протягом трьох циклів скринінгу, що дозволить дати точніші оцінки ризику.

Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Дерев'янка ГА, Чайковська ЛВ, Шпак ВМ, Замотаєва ГА, Хау ДжР, Масник ІГ, Хатч М, Зabloцька ЛБ. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний проект. 1. Епідеміологічна характеристика процедури формування когорти та запрошення учасників проекту на перше скринінгове обстеження // Міжнародний журнал з радіаційної медицини. 2005;7(1-4):116-35. (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Shpak VM, Zamotayeva GA, Howe GR, Masnyk IJ, Hatch M, Zablotska LB. Joint scientific Ukraine-USA thyroid project. 1. Epidemiological characteristic of the procedure of cohort formation and invitation of study subjects to the first screening examination // Int J Radiat Med. 2005;7(1-4):116-35).

Детально викладено сучасний стан проблеми радіаційного ураження ЩЗ, організаційні засади започаткування Проекту, його мету, наукові задачі, об'єкт і протокол дослідження. Наведено результати формування когорти, пошуку та запрошення потенційних членів когорти, а також причини неучасті частини з них в обстеженні. Наведено характеристики потенційних членів когорти згідно з інформаційною базою Міністерства охорони здоров'я України та потенційних членів когорти, яких було відібрано для пошуку та запрошено на обстеження, ефективність пошуку, характеристику міграції та об'єктивні причини неможливості обстеження потенційних членів когорти.

Огляди

Так, з інформаційної бази Міністерства охорони здоров'я України, яка містила записи про 75349 осіб, сформували когорту потенційних членів когорти з 32385 осіб. Після встановлення поточного місця мешкання на обстеження запрошували 20138 осіб. Наведено характеристику 13243 членів когорти, яких було обстежено під час першого скринінгу. Обговорюються основні переваги та обмеження Проекту.

Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Chaikovska LV, Derevyanko AA, Shpak VM, Zamotayeva GA, Hatch M, Masnyk IJ, Howe GR, Zablotska LB. Epidemiological characteristic of the procedure of the first screening examination of study subjects of the joint scientific Ukraine-USA thyroid project // Medical and biological problems of life activity. 2009;(1):67-76.

Описано процедуру реєстрації членів когорти, клініко-лабораторного обстеження й опитування з метою реконструкції дози опромінення ЩЗ. Так, за період із квітня 1998 року до грудня 2000 року включно 13243 потенційних члени когорти пройшли перше медичне обстеження. 287 особам було виконано тонкоіголкуву аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) ЩЗ, а 83 осіб було госпіталізовано в клініку Інституту для стаціонарного лікування та прооперовано.

Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Шпак ВМ, Дерев'янка ГА, Чайковська ЛВ, Замотаєва ГА, Однолько ТА, Hatch М, Masnyk ІJ, Zablotska LB, Howe GR. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний проект. II. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників проекту // Ендокринологія. 2009;14(2):166-87. (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Shpak VM, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Zamotayeva GA, Odnolko TA, Hatch M, Masnyk IJ, Zablotska LB, Howe GR. The joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. II. Epidemiological characteristic of the procedure of first screening examination of study subjects // Endokrynologia. 2009;14(2):166-87).

Детально описано організаційну структуру Проекту, методи взаємодії структурних підрозділів і функціональні обов'язки співро-

бітників Проекту, стандартизацію процедури й основні етапи обстеження членів когорти, скринінгові форми, системи обробки документації, програмно-інформаційного супроводження та контролю якості виконання Проекту, характеристику членів когорти, які взяли участь у першому скринінгу, залежно від дози опромінення ЩЗ, віку на момент аварії на ЧАЕС, статі та соціального статусу, а також характеристику результатів планового, додаткового та поглибленого обстеження членів когорти.

Наведено характеристику 13243 осіб, яких було обстежено під час першого скринінгу, за місцем мешкання, дозою опромінення ЩЗ радіоїодом, за віком на момент аварії на ЧАЕС і статтю. Так, за період із квітня 1998 року до грудня 2000 року включно пройшли перше медичне обстеження 13243 потенційних члени когорти, серед яких 46,4% мали дозу опромінення ЩЗ менше від 0,3 Гр, 26,3% — від 0,3 до 1,0 Гр і 27,3% — понад 1,0 Гр (інформація була відсутня для 20 осіб); 50,8% обстежених були жінками, 49,2% — чоловіками; 34,2% осіб на момент аварії на ЧАЕС мали вік до 4 років, 29,7% — від 5 до 9 років, 29,9% — від 10 до 14 років, 6,2% — від 15 до 18 років включно.

Члени когорти пройшли такі етапи обстеження: 13243 особи — реєстрацію, 13235 осіб — аналіз крові, 13230 осіб — ультразвукове обстеження ЩЗ, 13230 осіб — огляд ендокринологом, 13181 особа — аналіз сечі та 13228 осіб — дозиметричне опитування. ТАПБ ЩЗ виконано 287 особам, а 83 осіб було госпіталізовано в клініку Інституту для стаціонарного лікування та прооперовано. Ендокринологи оформили 13214 остаточних ендокринологічних висновків.

Тронько НД, Олейник ВА, Пастер ІП, Терещенко ВП, Дерев'янка АА, Чайковська ЛВ, Шпак ВМ, Замотаєва ГА, Терехова ГН, Однолько ТА, Hatch М, Masnyk ІJ, Howe GR, Zablotska LB. Клинико-эпидемиологические результаты первого скринингового обследования участников совместного научного Украинско-Американского тиреоидного проекта // Мед-биол пробл жизнедеят. 2009;(2):59-67. (Tronko MD, Olijnyk VA, Pasteur IP, Tereshchenko VP, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Shpak VM, Zamotayeva GA, Terekhova GN, Odnolko TA,

Hatch M, Masnyk IJ, Howe GR, Zablotska LB. Clinical and epidemiological results of first screening examination of study subjects of the joint scientific Ukraine-USA thyroid project // Medical and biological problems of life activity. 2009;(2):59-67).

Описано протокол і результати першого скринінгового обстеження 13 243 членів когорти в період із квітня 1998 року по грудень 2000 року: виявлено 3498 випадків тиреоїдної патології, з яких 47 становили злоякісні новоутворення ЩЗ, 26 – доброякісні новоутворення ЩЗ, 2813 – дифузний зоб, 247 – вузловий зоб, 83 – гіпотиреоз, 264 – аутоімунний тиреоїдит, 8 – тиреотоксикоз і 10 – інші захворювання ЩЗ. 43,11% випадків тиреоїдної патології припало на членів когорти з дозою опромінення ЩЗ <0,3 Гр, 28,79% – 0,3-1,0 Гр і 28,10% – >1,0 Гр. 29,16% випадків тиреоїдної патології припали на членів когорти, яким на момент аварії на ЧАЕС було ≤4 років, 29,73% – 5-9 років, 34,11% – 10-14 років і 7,00% – ≥15 років. Серед членів когорти з тиреоїдною патологією було 56,06% осіб жіночої статі та 43,94% осіб чоловічої статі.

Тронько МД, Пастер ІП, Олійник ВА, Шпак ВМ, Терещенко ВП, Замотаєва ГА, Дерев'янка ГА, Чайковська ЛВ, Терехова ГМ, Хатч М, Масник ІДж, Заблотська ЛБ. Клініко-епідеміологічні результати першого скринінгу учасників спільного наукового Українсько-Американського тиреоїдного Проекту (1998-2000 рр.) // Журнал АМН України. 2010;16(1):82-96. (Tronko MD, Pasteur IP, Oliynyk VA, Shpak VM, Tereshchenko VP, Zamotayeva GA, Derevianko AA, Chaikovska LV, Terekhova GM, Hatch M, Masnyk IJ, Zablotska LB. Clinical and epidemiological characteristic of the results of first screening examination of subjects of the joint research Ukrainian-American thyroid project (1998-2000) // Journal AMS Ukraine. 2010;16(1):82-96).

Представлено методи та результати обстеження членів когорти під час першого скринінгу. За період із квітня 1998 року до грудня 2000 року 13 243 осіб пройшли перше медичне обстеження. Виявлено 3499 випадків тиреоїдної патології: 1,34% становили злоякісні новоутворення ЩЗ, 0,74% – доброякісні новоутворення ЩЗ, 80,40% – дифузний зоб,

7,09% – вузловий зоб, 2,37% – гіпотиреоз, 7,54% – аутоімунний тиреоїдит, 0,23% – тиреотоксикоз і 0,29% – інші захворювання ЩЗ.

43,10% випадків тиреоїдної патології припало на членів когорти з дозою опромінення ЩЗ <0,3 Гр, 28,78% – 0,3-1,0 Гр і 28,12% – >1,0 Гр. 29,15% випадків тиреоїдної патології припало на членів когорти, яким на момент аварії на ЧАЕС було ≤4 років, 29,73% – 5-9 років, 34,12% – 10-14 років і 7,00% – ≥15 років. Серед членів когорти з встановленими діагнозами тиреоїдної патології було 56,04% осіб жіночої статі та 43,96% осіб чоловічої статі.

Показано, що половина всіх випадків злоякісних новоутворень ЩЗ припадає на групу членів когорти з максимальною дозою опромінення ЩЗ (>1,0 Гр). Відносна кількість випадків злоякісних і доброякісних новоутворень, дифузного та вузлового зоба, гіпотиреозу та аутоімунного тиреоїдиту є значно меншою в членів когорти, яким на момент аварії було від 15 до 18 років. Відносна кількість випадків усіх патологічних станів (окрім дифузного зоба) є значно більшою серед членів когорти жіночої статі порівняно з членами чоловічої статі.

Тронько МД, Пастер ІП, Олійник ВА, Шпак ВМ, Терещенко ВП, Замотаєва ГА, Дерев'янка ГА, Чайковська ЛВ, Терехова ГМ, Hatch M, Masnyk IJ, Zablotska LB. Спільний науковий Українсько-Американський Тиреоїдний Проект. III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скринінгового обстеження учасників проекту // Ендокринологія. 2010;15(1):4-19. (Tronko MD, Pasteur IP, Oliynyk VA, Shpak VM, Tereshchenko VP, Zamotayeva GA, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Terekhova GM, Hatch M, Masnyk IJ, Zablotska LB. Joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. III. Clinical and epidemiological characteristic of the results of first screening examination of study subjects // Endokrynologia. 2010;15(1):4-19).

Детально описано методи та результати дослідження під час першого скринінгового обстеження членів когорти. Виявлено 3612 випадків тиреоїдної патології, серед яких злоякісні новоутворення ЩЗ становили 1,60%, фолікулярна аденома – 0,75%, дифузний нетоксичний зоб – 81,01%, дифузний ток-

Огляди

сичний зоб — 0,22%, нетоксичний вузловий зоб — 6,87%, автоімунний тиреоїдит — 7,28%, поопераційний гіпотиреоз — 1,88% і набутий гіпотиреоз — 0,39%.

Поширеність тиреоїдної патології серед членів когорти становила 273,31 випадку на 1000 суб'єктів, а найвищі показники зафіксовано в Овруцькому районі Житомирської області й у Чернігівському районі Чернігівської області. Встановлено пряму залежність поширеності тиреоїдної патології від віку членів когорти. Поширеність усіх видів тиреоїдної патології (за винятком дифузного нетоксичного зоба) була вищою серед членів когорти жіночої статі.

Встановлено відносний ризик виникнення тиреоїдної патології серед членів когорти залежно від місця постійного мешкання, віку на момент обстеження та статі. Так, найвищий відносний ризик виникнення злоякісних новоутворень ЩЗ серед членів когорти був у неконтрольованих районах Чернігівської, Житомирської та Київської областей, а також у Народицькому районі Житомирської області, що зумовлено переселенням у неконтрольовані райони членів когорти з найбільш радіаційно забруднених територій навколо ЧАЕС.

Тронько МД, Пастер ІП, Терещенко ВП, Шпак ВМ, Чайковська ЛВ, Замотаєва ГА, Дерев'янка АА, Однолько ТА, Hatch М, Brenner AV, Zablotska LB. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. IV. Епідеміологічна характеристика процедури другого скринінгового обстеження учасників проекту // Ендокринологія. 2012;17(1):8-18. (Tronko MD, Pasteur IP, Tereshchenko VP, Shpak VM, Chaikovska LV, Zamotayeva GA, Derevyanko AA, Odnolko TA, Hatch M, Brenner AV, Zablotska LB. The joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. IV. Epidemiological characteristic of the procedure of second screening examination of study subjects // Endokrynologia. 2012; 17(1):8-18).

Наведено детальні результати проходження членами когорти другого скринінгового обстеження. Так, за період із березня 2001 року до грудня 2003 року включно пройшли друге медичне обстеження 12 419 членів когорти, серед яких 46,5% осіб мали дозу опромінення ЩЗ менше від 0,3 Гр, 26,4% осіб — від

0,3 Гр до 1,0 Гр і 27,1% осіб — понад 1,0 Гр; 34,7% осіб на момент аварії на ЧАЕС мали вік до 4 років, 29,5% — від 5 до 9 років, 29,6% — від 10 до 14 років, 6,2% — від 15 до 18 років включно; 51,6% обстежених були жінками, 48,4% — чоловіками.

Члени когорти пройшли такі етапи обстеження: 12 419 осіб — реєстрацію, 12 383 особи — аналіз крові, 12 418 осіб — ультразвукове обстеження ЩЗ, 12 414 осіб — огляд лікарем-ендокринологом, 12 145 осіб — аналіз сечі та 11 499 осіб — дозиметричне опитування. Додатковий аналіз крові було зроблено 296 особам, ультразвукове обстеження ЩЗ — 478 особам, ТАПБ ЩЗ — 296 особам, а 42 осіб було госпіталізовано в клініку Інституту для стаціонарного лікування та прооперовано. Лікарі-ендокринологи оформили 12 369 остаточних ендокринологічних висновків.

Після першого скринінгу місце постійного мешкання змінили 599 членів когорти.

ПУБЛІКАЦІЇ З ДОЗИМЕТРІЇ

Likhtarev I, Minenko V, Khrouch V, Bouville A. Uncertainties in thyroid dose reconstruction after Chernobyl // Radiat Prot Dosimetry. 2003;105(1-4):601-8.

Для членів когорти було проведено оцінку індивідуальних доз опромінення ЩЗ, а також невизначеностей доз. Оцінки доз опромінення ЩЗ лежать у межах від 1 мГр до понад 20 Гр.

Встановлено, що невизначеності доз розподілено приблизно логнормально, причому геометричні стандартні відхилення змінюються від 1,6 до 5,0. Медіана розподілу геометричних стандартних відхилень становить 1,7. Основними джерелами невизначеностей в оцінці доз опромінення ЩЗ є невизначеності мас ЩЗ особи та невизначеності оцінок вмісту радіоїоду в ЩЗ під час її моніторингу.

Talerko N. Mesoscale modelling of radioactive contamination formation in Ukraine caused by the Chernobyl accident // J Environ Radioact. 2005;78(3):311-29.

Проведено реконструкцію динаміки радіоактивного забруднення території України в початковий період аварії на ЧАЕС за допомогою моделі атмосферного перенесення LEDI (модель дифузії Лагранжа — Ейлера). Результати моделювання порівнювали з да-

ними вимірювання забруднення атмосфери та ґрунту цезієм-137. Атмосферний транспорт цезію-137 через територію України було імітовано протягом перших 12 днів після аварії (з 26 квітня по 7 травня 1986 р.) із використанням реальної аерологічної інформації та даних мережі дощових вимірювань.

Було побудовано детальний сценарій викиду з аварійного реактора ЧАЕС включно з часовою динамікою інтенсивності вивільнення радіоактивності та часовою варіацією висоти викиду. Розрахунки дозволили пояснити основні особливості просторових і часових варіацій радіоактивного забруднення на території України в регіональному масштабі включно з формуванням основних великомасштабних місць радіоактивного забруднення, викликаних сухим і вологим осадженням.

Talerko N. Reconstruction of (131)I radioactive contamination in Ukraine caused by the Chernobyl accident using atmospheric transport modelling // J Environ Radioact. 2005;84(3):343-62.

Проведено оцінку формування атмосферного та ґрунтового радіоактивного забруднення території України в початковий період аварії на ЧАЕС за допомогою моделі атмосферного перенесення LEDI (модель дифузії Лагранжа – Ейлера). Атмосферний транспорт йоду-131 через територію України було імітовано протягом перших 12 днів після аварії (з 26 квітня по 7 травня 1986 р.) із використанням реальної аерологічної інформації та даних мережі дощових вимірювань. Зони концентрації йоду-131 у повітрі та наземні поля осадження розраховували у вигляді баз даних для подальшої реконструкції доз опромінення ЩЗ мешканців радіоактивно забруднених регіонів.

Дрібномасштабну варіативність поля осадження оцінювали на підставі даних детальних вимірювань цезію-137 на території України. Результати моделювання порівнювали з наявними даними вимірювань щоденного осадження радіоїоду метеорологічними станціями України та даними оцінки забруднення ґрунту йодом-131, отриманими з вимірів йоду-129.

Likhtarev I, Bouville A, Kovgan L, Lukyanov N, Voillequé P, Shepurny M. Questionnaire- and measurement-based indivi-

dual thyroid doses in Ukraine resulting from the Chernobyl nuclear reactor accident // Radiat Res. 2006 Jul;166(1 Pt 2):271-86.

Для членів когорти проведено оцінку індивідуальних доз опромінення ЩЗ та їх невідзначеність. Інформацію про місце мешкання й особливості харчування було отримано під час індивідуальних інтерв'ю. Описано модель оцінки поглинутих доз опромінення ЩЗ за рахунок йоду-131 у двох варіантах: детермінованому та стохастичному. У стохастичному варіанті модель застосовувалась 1000 разів для кожної особи з використанням процедури Монте-Карло. Геометричні середні індивідуальних поглинутих доз ЩЗ були в межах від 0,0006 до 42 Гр. Арифметичні та геометричні середні цих індивідуальних поглинутих доз ЩЗ по всій когорті становили відповідно 0,68 і 0,23 Гр.

У середньому індивідуальні оцінки доз ЩЗ у детермінованому варіанті приблизно збігалися з геометричними середніми дозами в стохастичному варіанті, тоді як арифметичні середні поглинутих доз ЩЗ у стохастичному варіанті приблизно на 20% були вищими, ніж у детермінованому варіанті. Розподіл 1000 значень індивідуальних оцінок поглинутої дози ЩЗ виявився приблизно логнормальним, причому геометричні стандартні відхилення змінювалися від 1,6 до 5,0 для більшості осіб.

Kukush A, Shklyar S, Masiuk S, Likhtarov I, Kovgan L, Carroll RJ, Bouville A. Methods for estimation of radiation risk in epidemiological studies accounting for classical and Berkson errors in doses. Int J Biostat. 2011 Feb;7(1):15.

У роботі для моделювання виникнення випадків раку на фіксованому часовому інтервалі використовували модель рідкісних подій із бінарною залежною змінною Y , яка приймає два значення: 0 або 1. Залежність відгуку від дози опромінення описується логістичною за своєю суттю моделлю. Наведено формулу оцінки дози опромінення ЩЗ суб'єкта.

Відзначено, що виміряна активність радіоїоду в ЩЗ у певний момент схильна до класичної мультиплікативної похибки, яка визначається характеристиками вимірювального приладу, а істинні значення маси ЩЗ визначаються з урахуванням берксонівської мультиплікативної похибки.

У роботі за допомогою параметричних методів повної максимальної правдоподібності

Огляди

та калібрування регресії (у припущенні, що сукупність істинних доз має логнормальний розподіл), а також непараметричних аналогів цих методів і модифікованого SIMEX-методу вивчено вплив похибок вимірювання в дозах опромінення ЩЗ на оцінки фонові (тобто за відсутності дозового чинника) інтенсивності захворювань та ексцес абсолютного ризику. Імітаційне моделювання проводилося на базі реальної вибірки з епідеміологічних досліджень. Обсяг реальної популяції було штучно збільшено для збільшення статистичної потужності. Справжні параметри ризику було задано відповідно до значень, отриманих у ході попередніх епідеміологічних досліджень, після чого було зімітовано бінарний відгук відповідно до описаної вище логістичної регресійної моделі «доза-відгук».

Little MP, Kukush AG, Masiuk SV, Shklyar S, Carroll RJ, Lubin JH, Kwon D, Brenner AV, Tronko MD, Mabuchi K, Bogdanova TI, Hatch M, Zablotska LB, Tereshchenko VP, Ostroumova E, Bouville AC, Drozdovitch V, Chepurny MI, Kovgan LN, Simon SL, Shpak VM, Likhtarev IA. Impact of uncertainties in exposure assessment on estimates of thyroid cancer risk among Ukrainian children and adolescents exposed from the Chernobyl accident // PLoS One. 2014 Jan;9(1):e85723.

Попри те, що ризики в Проекті було оцінено раніше, до цього часу не враховувалися похибки в оцінці дози. Форму кривої «доза-відгук» досліджено в когорті з 13 127 учасників Проекту. Було продовжено більш ранні аналізи ризиків у цій когорті з корекцією оцінки похибки дози в недавно розробленій дозиметричній моделі TD-10.

Три методи статистичної корекції — два типи регресивного калібрування та метод максимальної правдоподібності — застосовувалися до доз, які можуть бути отриманими з відношення активності ЩЗ до маси ЩЗ. Дві компоненти, які становлять це співвідношення, мають різні типи похибок, похибку Берксона для маси ЩЗ і класичну похибку для активності ЩЗ. У першому методі калібрування регресії отримано оцінки ексцесу відносного ризику 5,78 Гр (–1) (95% довірчий інтервал 1,92, 27,04), що приблизно на 7% вище за оцінки, не скориговані на похибку дози. Другий

метод калібрування регресії дав ексцес відносного ризику 4,78 Гр (–1) (95% довірчий інтервал 1,64, 19,69), що на 11% нижче від результату нескоригованого аналізу.

Метод максимальної правдоподібності привів до ексцесу відносного ризику 4,93 Гр (–1) (95% довірчий інтервал 1,67, 19,90 Гр), що на 8% нижче від результату нескоригованого аналізу. Вірогідність оцінок на рівні статистичної значущості ($p=0,101-0,112$) свідчить про негативну кривизну в дозовому відгуку, яка майже подвоює низькодозовий лінійний коефіцієнт.

У цілому врахування дозових похибок справляє відносно невеликий вплив на параметри регресії, що є наслідком відносно невеликих похибок (які є сумішшю берксонівських і класичних), асоційованих з оцінкою доз ЩЗ.

Likhtarov I, Kovgan L, Masiuk S, Talerko M, Chepurny M, Ivanova O, Gerasymenko V, Boyko Z, Voillequé P, Drozdovitch V, Bouville A. Thyroid cancer study among Ukrainian children exposed to radiation after the Chernobyl accident: improved estimates of the thyroid doses to the cohort members // Health Phys. 2014 Mar;106(3):370-96.

Дози опромінення ЩЗ членів когорти Проекту, оцінені після першого циклу інтерв'ю, було переоцінено після другого циклу. Граничні мінімальні та максимальні значення ревізованих доз опромінення ЩЗ становили відповідно 0,35 мГр і 42 Гр, причому 95% доз були в інтервалі між 1 мГр і 4,2 Гр, із середнім арифметичним 0,65 Гр і середнім геометричним 0,19 Гр. Ці величини становили 70% від попередніх оцінок, головним чином через використання специфічних для конкретної території значень мас ЩЗ. Багато індивідуальних оцінок доз опромінення ЩЗ мали суттєві відмінності від попередніх завдяки використанню покращеної анкети для другого циклу інтерв'ю.

Обговорюються обмеження поточного набору оцінок дози опромінення ЩЗ. Для епідеміологічних досліджень найбільш помітним поліпшенням виявилася переглянута оцінка невизначеностей доз, оскільки в розрахунок 1000 стохастичних оцінок дози опромінення ЩЗ для кожної особи брались до уваги загальна і нерозділена невизначеності доз у значеннях параметрів. Ця процедура дозволяє проводити більш реалістичний аналіз ризиків.

ПУБЛІКАЦІЇ ІЗ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЙОДОМ

Robbins J, Dunn JT, Bouville A, Kravchenko VI, Lubin J, Petrenko S, Sullivan KM, VanMiddlesworth L, Wolff J. Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: a workshop report in the chernobyl long-term follow-up study // *Thyroid*. 2001 May;11(5):487-91.

Наведено інформацію про семінар Українсько-Білорусько-Американської дослідної групи, який відбувся 17 листопада 2000 року та був присвячений огляду відомостей про споживання йоду в регіоні, його вплив на ризик утворення радійодоіндукованих пухлин ЩЗ і контроль споживання йоду членами когорти.

Незважаючи на відсутність точної інформації щодо споживання йоду 1986 року, поширеність зоба легкого ступеня в дітей регіону продемонструвала дефіцит йоду, а вимірювання йоду в сечі, розпочаті 1990 року, показали існування йододефіциту слабкого або середнього ступеня. Підвищене поглинання йоду ЩЗ і збільшення розміру ЩЗ 1986 року внаслідок його дефіциту могло справляти негативний вплив на дозу опромінення ЩЗ, а знання цих параметрів є необхідним для реконструкції поглинутої дози. Більш проблемною є можлива роль дефіциту йоду наступними роками після аварії на ЧАЕС.

Теоретично результуюче зростання клітинної активності ЩЗ може збільшити ризик розвитку пухлин, натомість експериментальні або клінічні дані, що підтверджують цю гіпотезу, є мізерними або відсутніми. Незважаючи на це обмеження, вважається важливим провести моніторинг споживання йоду членами когорти залежно від місця їх мешкання та часу. Обговорюються методи виконання цього завдання.

Tronko M, Kravchenko V, Fink D, Hatch M, Turchin V, McConnell R, Shpak V, Brenner A, Robbins J, Lusanchuk I, Howe G. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chornobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases // *Thyroid*. 2005 Nov;15(11):1291-7.

У періоди 1998-2000 рр. і 2001-2003 рр. (перед і після початку державної програми підви-

щення рівня забезпечення йодом) в 11 926 членів когорти встановлено збільшення середньої концентрації йоду в сечі в пізніший період порівняно з попереднім [47,5 мкг/л, 95% довірчий інтервал 46,5-48,9 мкг/л проти 41,7 мкг/л, 95% довірчий інтервал 40,4-42,5 мкг/л]. Причому рівень йоду в сечі залишався в діапазоні дефіциту йоду легкого та середнього ступеня згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, що вказує на необхідність подальших зусиль щодо йодування. В обидва періоди рівень йоду в сечі був різним залежно від місця мешкання та меншим у сільській місцевості порівняно з міськими районами. Стан йодної забезпеченості необхідно враховувати в оцінці ризику раку та інших захворювань ЩЗ.

Марков ВВ, Кравченко ВІ, Осадців ОІ, Гулеватий СВ, Чайковська ЛВ. Стан щитоподібної залози та йодне забезпечення членів когорти Українсько-Американського тиреоїдного проекту, які проживають у Чернігівській області // *УРЖ Український радіологічний журнал*. 2011;19(3):310-2. (Markov VV, Kravchenko VI, Osadziw OI, Gulevatyi SV, Chaikovska LV. The state of thyroid gland and iodine supply in the members of Ukrainian-American thyroid project residing in Chernigiv Region // *UJR Ukrainian Journal of Radiology*. 2011;19(3):310-2).

Унаслідок обстеження членів когорти з Ріпкинського (1499 осіб) і Чернігівського (1914 осіб) районів Чернігівської області виявлено 18 злоякісних новоутворень ЩЗ, 7 фолікулярних аденом ЩЗ, 844 нетоксичних зоба і 2 токсичних зоба. Найбільш поширеною патологією (близько 30% обстежених) був дифузний нетоксичний зоб, а його основною причиною — недостатнє споживання населенням йоду (медіана йодурії була в межах йодної недостатності середнього ступеня). У значного числа обстежених виявлено підвищені рівні тиреоглобуліну та тиреотропного гормону.

Тронько НД, Мабучи К, Кравченко ВІ, Хатч М, Лухтарев ІА, МакКоннел Р, Ковган ЛН, Бренер А, Звинчук ОВ, Заблоцкая ЛВ, Лузанчук ІА. Йодний статус и дози облучения щитовидной железы у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы, проживающих в северных регионах Украины (украинско-американское когортное ис-

Огляди

слідование) // Журнал НАМН України. 2013;19(3):355-64. (Tronko ND, Mabuchi K, Kravchenko VI, Hatch M, Likhtarev IA, McConnell R, Kozgan LN, Brenner A, Zvinchuk AV, Zablotska LV, Luzanchuk IA. Iodine status and thyroid exposure doses in victims of Chernobyl nuclear accident who are permanent residents of northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort study) // Journal NAMS Ukraine. 2013;19(3):355-64).

Протягом 1998-2007 рр. досліджено йодний статус 13 243 членів когорти. Обстеження проводилися протягом 4 циклів скринінгу: квітень 1998 р. – грудень 2000 р., березень 2001 р. – грудень 2003 р., травень 2003 р. – квітень 2005 р., травень 2005 р. – квітень 2007 р. Показано залежність поглинутих доз опромінення ЩЗ від йодного статусу. За йододефіциту середнього ступеня в період 1-го та 2-го циклів дослідження відзначено підвищені дози опромінення ЩЗ. У членів когорти з вираженою йодною недостатністю дози опромінення зазвичай були найбільшими.

Суттєве поліпшення йодного статусу обстежених спостерігалось 2003-2007 роками (3-й і 4-й цикли обстеження). Проте проблема йодного дефіциту в цей час залишалася невирішеною, медіана йодурії (70-90 мкг/л) свідчила про наявність йододефіциту легкого ступеня. У 3-му та 4-му циклах обстеження залежності між показниками йодурії та дозами опромінення ЩЗ не спостерігалось.

ОБГОВОРЕННЯ

Одним із найважливіших питань радіаційної медицини та епідеміології є встановлення кількісних оцінок ризику розвитку злоякісних новоутворень ЩЗ унаслідок опромінення радіоактивними ізотопами йоду, оскільки багато осіб зазнають опромінення радіоїодом із діагностичною або лікувальною метою, а радіоїод є одним із найважливіших компонентів викидів під час ядерних аварій.

Аварія на ЧАЕС надала можливість безпосереднього вивчення наслідків опромінення молодих людей радіоїодом. Дослідження за Проектом дозволить наблизитись до отримання оцінок прямо вимірюваного ризику розвитку злоякісних новоутворень ЩЗ від опромінення радіоїодом.

Основними перевагами Проекту є:

а) значні розміри когорти (понад 13 тисяч осіб), що перевищують розміри груп обстежуваних, які зазнали впливу радіоїоду внаслідок аварії на ЧАЕС, за іншими проектами з когортним методом визначення радіаційних ризиків;

б) наявність вимірів радіоактивності в ЩЗ безпосередньо після аварії на ЧАЕС до 15 червня 1986 року, що дозволяє врахувати внесок йоду-131 із малим періодом напіврозпаду у внутрішнє опромінення ЩЗ;

в) можливість проведення оцінки індивідуальних доз опромінення ЩЗ за рахунок зовнішнього та внутрішнього опромінення шляхом врахування, крім даних індивідуальної радіометрії, динаміки випадіння основних дозоутворюючих радіонуклідів на ґрунт після аварії на ЧАЕС та їх концентрації в приземному шарі повітря, режиму перебування, міграції та харчування членів когорти на забрудненій території, прийнятих заходів захисту та низки інших чинників;

г) широкий діапазон доз опромінення ЩЗ, що перевищує відповідний діапазон за іншими проектами з когортним методом визначення радіаційних ризиків;

д) високий ступінь нівелювання впливу суб'єктивних чинників (зокрема, члени когорти та більшість виконавців Проекту не знають індивідуальних доз опромінення; проби крові та сечі містять числовий код; застосовується система подвійного введення даних тощо);

е) високий ступінь вірогідності діагностики патології ЩЗ, зокрема клініко-лабораторне обстеження стану тиреоїдної системи відповідно до міжнародних протоколів і стандартів; верифікація морфологічних препаратів злоякісних новоутворень ЩЗ міжнародною експертною групою патоморфологів тощо.

Проект має також певні обмеження, які відзначають також інші дослідники та які необхідно враховувати в аналізі результатів його виконання:

а) відсутність інформації про об'єм ЩЗ кожного члена когорти на момент радіоактивного опромінення;

б) відсутність достатньої інформації про вміст йоду в раціоні кожного члена когорти протягом перших 12 років після опромінення радіоїодом;

в) відсутність даних про ризик розвитку раку ЩЗ від моменту аварії на ЧАЕС до початку виконання Проекту, тобто протягом перших 12 років після опромінення радіоїодом;

г) можливість впливу суб'єктивних чинників під час початкового формування когорти;

д) діагностика та включення в подальший аналіз певної кількості «німих» раків ЩЗ, які без проведення скринінгового обстеження не дали б про себе знати відповідною симптоматикою протягом усього життя та виникнення яких може бути віднесено на рахунок впливу радіаційного опромінення.

Науковий аналіз свідчить, що переваги Проекту значно переважають над його потенційними обмеженнями. Заплановані дослідження дають достатню кількість наукової інформації для отримання статистично адекватної моделі залежності між рівнем опромінення радіоїодом і частотою виникнення як злоякісних пухлин ЩЗ, так і доброякісних вузлів, гіпотиреозу, автоімунного тиреоїдиту та гіперпаратиреозу (залежність «доза-ефект»). Передбачається також отримати дані для перевірки припущення, що біологічна дія радіоїоду значно відрізняється від впливу зовнішнього рентгенівського та гамма-опромінення. Виконання Проекту сприятиме більш ранньому виявленню захворювань ЩЗ, що забезпечить сприятливіший прогноз для членів когорти.

ВИСНОВОК

Виконання спільного наукового Українсько-Американського тиреоїдного проекту дозволило охопити комплексним обстеженням стану щитоподібної залози значну частину мешканців найбільш постраждалих унаслідок аварії на ЧАЕС районів Житомирської, Київської та Чернігівської областей, надати їм висококваліфіковану консультативну та медичну допомогу, а також сформувати когорту, тривале спостереження за членами якої дозволить отримати наукові дані про залежність захворювань щитоподібної залози (насамперед злоякісних новоутворень) від рівня опромінення йодом-131.

(Надійшла до редакції 06.02.2018 р.)

Украинско-Американский тиреоидный проект: обзор научных публикаций по вопросам эпидемиологии, дозиметрии и йодного обеспечения

Н.Д. Тронько¹, И.П. Пастер¹, Г.А. Замотаева¹, С.В. Масюк²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

² ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»

Резюме. Введение. Для детального изучения медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) организовано выполнение совместного Украинско-Американского проекта «Научный проект исследования рака и других заболеваний щитовидной железы в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС» (далее — Проект), который предусматривает обследование жителей Украины: а) которые на момент аварии на ЧАЭС постоянно проживали или временно пребывали в наиболее радиационно загрязненных районах Житомирской, Киевской и Черниговской областей; б) которым на момент аварии на ЧАЭС было до 18 лет; в) которым в первые недели после аварии на ЧАЭС была проведена радиометрия щитовидной железы (ЩЖ); г) которые были отобраны методом случайной выборки. Сформирована когорта численностью 13 243 лиц, которые на протяжении 1998-2016 гг. прошли 5 скрининговых обследований, которые включали: осмотр эндокринологом, ультразвуковое и гормональные обследования ЩЖ, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию и хирургическое лечение (при необходимости), а также определение уровня экскреции йода с мочой. **Цель** — библиографический обзор научных публикаций по результатам выполнения Проекта. **Результаты.** В 2 публикациях по общим вопросам изложена методология организации и выполнения Проекта. В 8 публикациях по вопросам эпидемиологии представлен порядок формирования когорты Проекта, процедура проведения скринингового обследования и характеристика членов когорты; проанализирована распространенность и установлен относительный риск возникновения основных нозологических единиц тиреоидной патологии (3612 случаев) среди членов когорты в зависимости от места постоянного проживания, возраста на момент обследования и пола. В 7 публикациях по вопросам дозиметрии реконструирована динамика выпадений радиоизотопов ¹³¹I и ¹³⁷Cs на поверхность почвы, разработана дозиметрическая модель облучения щитовидной железы и рассчитаны индивидуальные дозы на ЩЖ 13 204 членов когорты; проанализировано влияние дозовых погрешностей на оценки радиационных рисков. В 4 публикациях по вопросам йодного обеспечения показано наличие йододефицита у членов когорты и зависимость поглощенных доз облучения ЩЖ от йодного статуса. **Вывод.** В опубликованных работах представлена методология проведения

Огляди

долгосрочного клинико-эпидемиологического когортного обследования лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС. Результаты длительного наблюдения членов когорты позволяют провести научно обоснованную оценку риска возникновения рака ЩЖ и другой тиреоидной патологии в зависимости от дозы облучения ЩЖ радиоiodом.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, Украинско-Американский тиреоидный проект, когортное исследование, научные публикации, библиографический обзор.

Ukrainian-American thyroid project: review of scientific publication on epidemiology, dosimetry and iodine protection

M.D. Tronko¹, I.P. Pasteur¹, G.A. Zamotayeva¹, S.V. Masiuk²

¹ State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

² State institution «National Scientific Research Center for Radiation Medicine, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Introduction. For a detailed study of the medical consequences of the Chernobyl accident (ChNPP), a joint Ukrainian-American project «Scientific protocol for the study of thyroid cancer and other thyroid diseases in Ukraine following the Chernobyl accident» (Project) has been implemented. The Project provides the survey of Ukrainian residents: a) who at the time of the accident at the ChNPP had been permanently resided or temporarily had been stayed in the most radiation-contaminated areas of Zhytomyr, Kyiv and Chernihiv regions; b) who were up to 18 years of age at the time of the accident at the ChNPP; c) whom the thyroid radiometry was performed during the first weeks after the accident at the ChNPP; d) which were selected by random sampling. A cohort

was formed in 13 243 individuals who during the 1998-2016 period passed 5 screening examinations, which included: an overview of the endocrinologist, ultrasound and hormonal tests of thyroid, fine needle aspiration biopsy and surgical treatment (if necessary), and also the determination of the level of iodine excretion from urine.

Objective. Bibliographic review of the scientific publications based on the results of the Project. **Results.** In 2 publications on general issues, the methodology of the organization and implementation of the Project was outlined. In 8 publications on epidemiology, the procedure of forming the cohort for the Project, the procedure of a screening survey and the characteristics of members of the cohort were presented; the prevalence was analyzed and the relative risk for the main types of thyroid pathology (3612 cases) among the members of the cohort, related with the place of permanent residence, age at the time of examination and sex, was established. In 7 publications on dosimetry the dynamics of ¹³¹I and ¹³⁷Cs deposition on the surface of the soil was reconstructed, the dosimetric model of the thyroid exposure was developed and individual thyroid doses for 13 204 cohort members were calculated; the influence of dose errors on the radiation risks assessment was analyzed. In 4 publications on iodine secretion both the iodine deficiency among cohort members and the dependence between the absorbed doses of thyroid irradiation and iodine status were shown. **Conclusion.** In the published papers a methodology for a long-term clinical and epidemiological cohort study among people who were exposed to radiation due to the accident at the ChNPP was presented. Long-term follow-up of the cohort members allows for a reasonable estimate of the risk of thyroid cancer and other thyroid pathology, depending on the dose of thyroid radiation by radioiodine.

Keywords: the accident at the Chernobyl nuclear power station, Ukrainian-American thyroid Project, cohort study, scientific publications, bibliographic review.

Биохимические механизмы, связывающие диабет и рак. Действие метформина

В.М. Пушкарев,
Л.К. Соколова,
В.В. Пушкарев,
Н.Д. Тронько

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

Резюме. В обзоре обобщен и проанализирован материал, посвященный биохимическим механизмам, связывающим патогенез рака и диабета. Представлены данные об участии гиперинсулинемии, гипергликемии, вызванного ожирением хронического воспаления, дефектов аутофагии и стресса эндоплазматического ретикулума в патологической трансформации клеток различных тканей и органов. Отдельное внимание уделяется противоопухолевой активности метформина — важнейшего сахароснижающего препарата, используемого при диабете 2-го типа. Описаны связи между диабетом и различными типами рака. Оценивается перспективность использования антидиабетических препаратов для профилактики и лечения рака.

Ключевые слова: диабет, рак, гиперинсулинемия, гипергликемия, ожирение, метформин.

Предполагается, что существует устойчивая связь между сахарным диабетом (СД), особенно СД 2-го типа (СД2), и канцерогенезом. Гиперинсулинемия (ГИ), гипергликемия, вызванное ожирением хроническое воспаление, нарушение аутофагии и стресс эндоплазматического ретикулума (ЕР) — возможные связывающие элементы между СД и раком. В первую очередь трансформация ткани происходит в поджелудочной железе и печени, но есть и другие органы, вовлеченные в канцерогенез у пациентов с диабетом: молочные железы, эндометрий, мочевого пузыря и почки. Считается также, что существует связь между заболеваемостью раком и приемом антидиабетических

лекарств. Причем некоторые лекарства снижают риск канцерогенеза, другие — повышают этот риск. Особое внимание сейчас уделяется противоопухолевой активности метформина — важнейшего сахароснижающего препарата, используемого при СД2. Положительный эффект метформина был отмечен в отношении опухолей молочной и поджелудочной желез, печени, толстой кишки, яичников и простаты [1].

СД — это группа заболеваний, характеризующихся устойчивой гипергликемией, вызванной уменьшенной секрецией инсулина, нарушением его функции или рецепции. Гипергликемия приводит к повреждению и дисфункции различных органов (почек, сердца, глаз, кровеносных сосудов). Кроме того, доказана связь между СД и канцерогенезом [2, 3], наиболее выраженная при СД2.

* 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: pushkarev.vm@gmail.com

Огляди

Отмечен также риск канцерогенеза при СД1, хотя и менее очевидный [4]. Установлены связи также между канцерогенезом и фармакотерапией СД.

Показано, что СД2 увеличивает риск рака поджелудочной железы, печени, молочной железы, эндометрия, мочевого пузыря и почек и неходжкинской лимфомы [5]. Наиболее сильная ассоциация относится к раку поджелудочной железы и печени. СД1 является фактором, повышающим риск развития рака желудка, шейки матки, эндометрия, плоскоклеточного рака кожи и острой лимфатической лейкемии [4].

Биохимические механизмы, связывающие СД и канцерогенез

1. Гиперинсулинемия/инсулинорезистентность (ГИ/ИР)

ИР характерна для людей с ожирением или СД2, у которых действие инсулина нарушается в периферических тканях-мишенях, что часто сопровождается увеличением уровня циркулирующего инсулина [6]. Инсулин и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста) активируют рецепторные тирозинкиназы — рецептор инсулина (IR) и рецептор IGF-1 (IGF-1R). Показано, что экспрессия IR (особенно фетальной изоформы IR-A) и IGF-R выше в злокачественных клетках [6, 7]. Опухолевые клетки обладают способностью генерировать гибридные рецепторы IR/IGF-1, которые могут активироваться инсулином, IGF-1 и IGF-2. Последние обладают более высокой аффинностью к гибридным рецепторам по сравнению с инсулином. Повышенные уровни гибридных рецепторов наблюдаются во многих раковых тканях [6]. IR представляет собой трансмембранный белок, гетеротетрамер, состоящий из 2 α -субъединиц и 2 β -субъединиц, которые характеризуются тирозинкиназной активностью. IR-A распознает инсулин и IGF с более высоким сродством к IGF2, чем IGF1, а IR-B является специфичным к инсулину и в основном участвует в гомеостазе глюкозы. Инсулин, связываясь с IR-A, оказывает прямой митогенный эффект. В повышенных концентрациях инсулин может увеличивать экспрессию IGF-1 в печени и затем активировать рецептор IGF-1 (структура IGF-R на 60% гомологична IR), дополнительно стимулируя рост клеток [8]. Связывание лиганда с IR инициирует трансдукцию сигнала в клетке посредством аутофосфорилирования рецептора, активации IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора 1) и нисходящих сигнальных каскадов: PI3K/Akt/

mTOR, PI3K/Akt/FoxO, Ras/MAPK/ERK1/2 и JAK/STAT, что обеспечивает пролиферацию, ингибирование апоптоза и канцерогенез [9]. Кроме того, ингибитор онкогенной передачи сигналов β -катенина — гликогенсинтаза-киназа 3β — инактивируется PI3K/Akt, что приводит к активации сигналинга β -катенина, влияющего на раковые стволовые клетки и хеморезистентность [10]. Повышенный митогенный эффект активированных IR наблюдается в инсулинорезистентной среде. Активация IR влияет главным образом на метаболические процессы, тогда как связывание с IGF-R вызывает митогенные эффекты: деление клеток, ангиогенез и метастазирование [3, 7]. Ограничение потребления калорий приводит к снижению уровней инсулина и IGF-1, снижению ИР и ингибированию mTOR. Снижение количества циркулирующего инсулина у мышей или уменьшение количества IR в раковых клетках и ксенотрансплантатах тормозит рост опухоли и метастазов, ангиогенез и лимфангиогенез [11]. Независимая роль IR в канцерогенезе подтверждается наблюдением, что понижающая регуляция рецепторов в клетках LCC6 тормозит рост ксенотрансплантантных опухолей у бестимусных мышей и образование метастазов в легких. Торможение роста клеток рака молочной железы (PMЖ) также было связано с блокадой рецептора IGF-1 [10].

Повышение уровня циркулирующего инсулина вызывает снижение продукции в печени глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), что приводит к увеличению количества доступного эстрогена или тестостерона. Рост количества эндогенных половых стероидов связан с повышенным риском постменопаузального PMЖ и рака эндометрия [6]. ГИ также приводит к снижению количества IGF-связывающего белка 1 (IGFBP-1) и IGFBP-2, связывающих и ингибирующих IGF-1, что повышает уровни свободного и биоактивного IGF-1 [6] (**рис.**). Кроме того, ГИ индуцирует повышение уровня IGF-1, активируя в печени рецептор гормона роста (GHR). Активация GHR приводит к увеличению секреции гормона роста, который стимулирует IGF-1 [1]. Высокий уровень IGF-1 располагает к предклимактерическому PMЖ, раку предстательной железы и колоректальному канцерогенезу [12].

ГИ через фактор гипоксии 1α (HIF- 1α) стимулирует также продукцию митогенного адипоки-

на — лептина. Считается, что лептин стимулирует пролиферацию раковых клеток молочной железы, предстательной железы и пищевода. В то же время отмечалось ингибирующее действие лептина на раковые клетки поджелудочной железы [1].

С другой стороны, клинические испытания более 10 ингибиторов IR и IGF-R продемонстрировали неудовлетворительные результаты относительно роста опухолей [13], что предполагает существование других механизмов, опосредующих канцерогенное действие сигнальных путей инсулин/IGF [6].

2. Гипергликемия

Установление взаимосвязи между раком и диабетом/ожирением вызвало еще больший интерес к метаболизму раковых клеток. Эти клетки, как и бактерии, не могут сжигать жиры и зависят от

энергии глюкозы. Они характеризуются повышенным поглощением глюкозы, что приводит к ее усиленной метаболизации. Высокое потребление глюкозы обеспечивает их быстрый рост и деление. Раковые клетки, в отличие от нормальных, генерируют энергию главным образом посредством аэробного гликолиза [1]. Эта их особенность известна как эффект Варбурга. По сравнению с окислительным фосфорилированием аэробный гликолиз — неэффективный способ получения АТФ, поэтому опухолевые клетки являются «глюкозоголиками» и должны увеличивать поглощение глюкозы, чтобы обеспечить энергию для своего быстрого роста и репликации [6].

Гипергликемию рассматривали в качестве вторичного по отношению к GI фактора канцерогенеза. Несколько крупных когортных исследо-

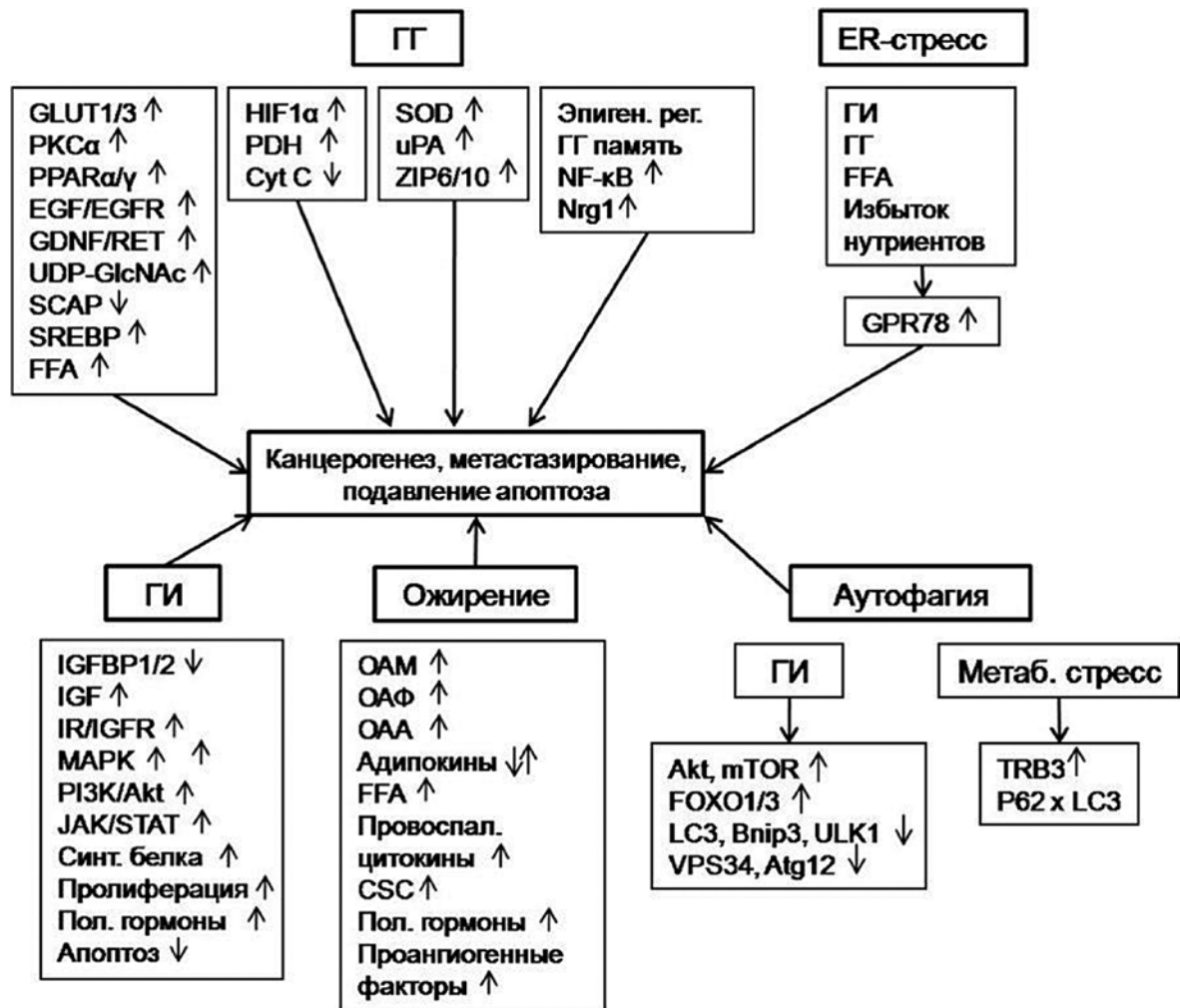


Рис. Схема механизмов, связывающих диабет и канцерогенез.

Обозначения: ГГ — гипергликемия; GI — гиперинсулинемия; OAM — макрофаги, ассоциированные с опухолью; OAF — фибробласты, ассоциированные с опухолью; OAA — адипоциты, ассоциированные с опухолью.

Остальные обозначения и описание схемы в тексте, в соответствующих разделах.

Огляди

ваний обнаружили положительную связь между гипергликемией и риском развития рака [10]. В опытах на трансгенных животных количество и размер опухолей печени увеличивались, а апоптоз снижался у мышей с гипергликемией и недостаточностью инсулина. Эти процессы снимались инсулинотерапией [14]. Однако исследования *in vivo* показали, что при СД1, в условиях гипергликемии, рост опухоли уменьшается [5]. Также показано, что опухоли продолжают потреблять большое количество глюкозы независимо от ее уровня в плазме [15]. Результаты метаанализа [10] подтвердили вывод, что улучшение гликемического контроля не снижает риск развития рака у пациентов с диабетом. Предполагают, что аэробный гликолиз происходит в клетках стромы, которые обеспечивают лактатом и пируватом раковые клетки путем паракринного обмена — обратный эффект Варбурга [16]. Точно так же липолитическая активность увеличивается в стромальных адипоцитах, обеспечивая раковые клетки свободными жирными кислотами (FFA) в качестве источника энергии. Повышенный липогенез является еще одной общей патофизиологической характеристикой опухолевых и метаболических заболеваний [17]. SREBP1/2 (Sterol regulatory element-binding protein) являются критическими факторами транскрипции в этом процессе, контролируя экспрессию генов, необходимых для поглощения и синтеза холестерина, FFA и фосфолипидов. Повышенный уровень глюкозы в крови стимулирует: SREBP, стабилизируя белок, активирующий расщепление SREBP (SCAP), центральный регулятор пути SREBP; секрецию инсулина, который активирует SREBP-зависимую экспрессию липогенных генов; генерирование ацетил-КоА — субстрата для липогенеза [18] (рис.). Кроме того, метаболизм глюкозы может быть связан с эпигенетическими изменениями в онкогенных сигнальных путях. Показано, что фенотипы РМЖ стимулируются переключением на метаболизм глюкозы через метилирование промотора фруктозо-1,6-бисфосфатазы (FBP1) — фермента, лимитирующего скорость глюконеогенеза [19].

Возможные механизмы повышения риска развития рака при гипергликемии включают косвенный и прямой эффекты [20]. Непрямым эффектом является воздействие на другие органы, которые затем влияют на опухолевые клетки, секретировавшие циркулирующие факторы роста (ин-

сулин/IGF-1) и воспалительные цитокины. Прямой эффект — это непосредственное воздействие на опухолевые клетки за счет индукции мутаций, усиления пролиферации, миграции, инвазивного потенциала и повторной активации сигнальных путей, связанных с канцерогенезом. В качестве одного из ключевых путей, связанных с раком, предполагается сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Высокая концентрация глюкозы стимулирует этот путь, позволяя сохранять и накапливать транскрипционно активный β -катенин независимо от ГИ, адипокинов или воспаления [21].

Стимулирующий рост опухоли эффект гипергликемии связан с ее пролиферативной, антиапоптотической и метастатической активностями [22]. Проллиферативный эффект гипергликемии обусловлен повышенной экспрессией глюкозных транспортеров (GLUT-1, GLUT-3) в опухолевых клетках, повышенной экспрессией PKC α (протеинкиназа C), PPAR α и PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) и эпидермального фактора роста [22]. Антиапоптотический эффект является результатом снижения уровня пролилгидроксилазы, расщепляющей HIF- α , что приводит к повышению уровня фактора — критического регулятора выживаемости раковых клеток в гипоксической, анаболической среде (рис.). Кроме того, гипергликемия подавляет опосредованный цитохромом C апоптоз, увеличивая содержание NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфата). Гипергликемия способствует метастазированию и повышенной инвазивности благодаря процессу эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), окислительному стрессу при избытке ROS (реактивные формы кислорода), повышению содержания SOD (супероксиддисмутаза), катализирующей превращение супероксида в перекись водорода, и сверхэкспрессии цинковых транспортеров, что приводит к увеличению поглощения цинка, участвующего в миграции раковых клеток [1].

Окислительный стресс, один из исходных механизмов формирования ИР, является вероятным фактором риска канцерогенеза при диабете. Перепроизводство супероксида в митохондриях вызывает инактивацию инсулинового рецептора [23]. Повышенный уровень глюкозы нарушает эпигенетическую регуляцию, что приводит к формированию т.н. «гипергликемической памяти» — состояния, которое позволяет подверженным гипергликемии раковым клеткам постоянно активи-

вировать онкогенные пути даже после нормализации уровня глюкозы. Временная гипергликемия индуцирует привлечение метилтрансферазы Set7 к регуляции промотора субъединицы р65 NF-κB, что приводит к активации NF-κB и усилению воспаления [6, 24] (рис.).

3. Ожирение, адипокины и хроническое воспаление

Диабет и ожирение тесно связаны, до 90% пациентов с диагнозом СД2 страдают ожирением. Развитие диабета и ожирения взаимно усиливается. ИР создает повышенный уровень инсулина и глюкозы в крови, что является причиной избыточного веса и ожирения, в то время как воспалительные факторы, секретируемые инфильтрованными в жировую ткань макрофагами, разрушают в ткани поджелудочной железы продуцирующие инсулин β-клетки и способствуют прогрессу СД2 [25].

Все больше данных указывают на то, что ожирение содействует онкогенезу. Жировая ткань является важным метаболическим и эндокринным органом. Ожирение участвует в формировании микроокружения (ниши) опухоли. Выживаемость раковых клеток зависит от их взаимодействия с соседними нормальными клетками в опухолевой строме. Связанные с опухолью фибробласты, макрофаги и адипоциты способствуют развитию рака. Жировая ткань в микроокружении опухоли, функционируя как эндокринный орган, активно помогает ее росту и метастазированию посредством секреции адипокинов, FFA, провоспалительных цитокинов, проангиогенных факторов и компонентов внеклеточного матрикса [26] (рис.). Кроме того, жировая ткань может служить энергетическим резервуаром для инфильтрованных раковых клеток. Связанное с ожирением микроокружение опухоли также помогает инициировать и поддерживать раковые стволовые клетки (CSC). Больные с ожирением проявляют большую устойчивость к химиотерапии и лучевой терапии частично из-за увеличения числа CSC, присутствующих в жировой ткани. Увеличение объема жира связано с недостаточной васкуляризацией, что приводит к гипоксии и инфильтрации макрофагов, Т-клеток и естественных киллеров (NK). Эти клетки продуцируют большое количество провоспалительных факторов, включая фактор некроза опухоли α (TNFα), интерлейкин-6 (IL-6), IL-8, IL-18 и др. Каждый из этих факторов может играть этиологическую роль в регуляции

злокачественной трансформации или прогрессирования рака (рис.).

Ожирение влияет на взаимодействие микрофлоры с хозяином, усиливая кишечную проницаемость и приводя к утечке липополисахаридов из грамотрицательной части микробиоты кишечника, что способствует развитию низкоуровневого воспаления и канцерогенезу [6, 27]. Ожирение может также индуцировать сенесцентные свойства звездчатых клеток печени (HSC) и стимулировать онкогенез в гепатоцитах, соседствующих с ними. Количество грамположительных бактерий в кишечнике значительно увеличивается у мышей, получавших высокожировую диету, повышая уровень бактериального метаболита — дезоксихоловой кислоты (DCA), которая вызывает повреждение ДНК. Энтерогепатическая циркуляция DCA провоцирует ассоциированный с сенесценцией секреторный фенотип (SASP) в HSC, который связан с секрецией различных воспалительных и опухолевых факторов в печени, что способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы [28].

Избыточное ожирение особенно повышает риск постменопаузального РМЖ, эндометрия и яичников из-за более высокой скорости превращения андрогенных предшественников в эстрадиол за счет увеличения активности фермента ароматазы в периферической жировой ткани. Получены данные, свидетельствующие, что эстрогены могут оказывать митогенное и мутагенное действие, прямо или косвенно повреждая ДНК, индуцируя генетическую нестабильность и мутации в клетках нормальных и неопластических тканей молочной железы. Риск РМЖ в постклимактерический период повышается среди женщин с более высокой концентрацией циркулирующих половых гормонов, а связь индекса массы тела (ИМТ) с риском РМЖ в постменопаузе объясняется увеличением уровня эстрадиола у лиц с более высоким ИМТ. При раке эндометрия эстрадиол не только ускоряет пролиферацию клеток и ингибирует апоптоз, но и стимулирует локальный синтез IGF1 в ткани эндометрия [6, 29].

Исследования показывают, что ожирение — фактор риска для некоторых видов рака, включая колоректальный, рак пищевода, поджелудочной железы, эндометрия и РМЖ [30]. В основе возможных механизмов канцерогенеза при ожирении лежат модификации метаболизма половых гормонов, изменение уровней адипокинов, ИР и хроническое воспаление [29, 30]. Адипокины —

Огляди

полипептидные гормоны, секретируемые жировой тканью, экспрессия которых нарушается при ожирении. Предполагается, что 2 адипокина — адипонектин и лептин, оказывающие противоположное действие, играют существенную роль в канцерогенезе, вызывая плеiotропные эффекты и участвуя в воспалительных процессах. При ожирении концентрация лептина, регулируемая инсулином, повышается, а количество адипонектина снижается. Лептин подавляет аппетит, стимулирует ИР и вызывает провоспалительные эффекты. Сигнал лептина трансдуцируется через рецепторы LRb, активируя PI3K, MAPK и STAT. Эти механизмы приводят к подавлению апоптоза, индукции пролиферации и ангиогенеза, особенно в клетках и тканях опухолей предстательной железы, толстой кишки и молочной железы [1, 30]. Концентрация адипонектина обратно пропорциональна уровню инсулина и количеству жировой ткани. Отмечено, что вероятность возникновения опухолей, связанных с ожирением, обратно зависит от количества адипонектина в сыворотке. Противоопухолевая активность адипонектина связана с активацией рецепторов ADIPOR1 и ADIPOR2, что приводит к подавлению воспаления, повышению чувствительности к инсулину, усилению апоптоза и ингибированию пролиферации [30]. Адипонектин инициирует сигналы AMPK, активирующий p53 и p21^{WAF1/CIP1}, с последующей индукцией апоптоза [29]. AMPK также ингибирует каскад PI3K/Akt/mTOR, играющий важную роль в канцерогенезе. Кроме того, адипонектин тормозит деление клеток, снижая уровень ROS и подавляя MAPK [29]. Он ингибирует сигналы внеклеточной регулируемой киназы 1 (ERK1), ERK2, NF-κB и JAK2/Stat3, что приводит к снижению синтеза белков, FFA и подавлению роста опухоли [30]. Более того, адипонектин способен ингибировать рост клеточных линий РМЖ *in vitro* и развитие опухоли у животных с привитыми саркомами [1, 31].

Хроническое воспаление, наблюдаемое при ожирении, вызвано усиленной эндокринной активацией жировой ткани и, вероятно, является ключевым фактором риска канцерогенеза. Воспалительный ответ жировой ткани характеризуется активацией EGR-1 (early growth response protein 1), транскрипционных факторов AP1 и NF-κB, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6

и резистин. Жировая ткань выделяет также VEGF, ключевой фактор ангиогенеза в опухолях, и MMP (матричные металлопротеиназы), способствующие метастазированию [29].

Метаболические и митогенные изменения, вызванные избыточной жировой тканью, усиливают канцерогенный эффект гипергликемии и ГИ, наблюдаемый при СД2 [41].

4. Стресс эндоплазматического ретикулума (ER)

ER является хранилищем кальция клетки и отвечает за посттрансляционную модификацию, свертывание и сборку вновь синтезированных секреторных и мембраносвязанных белков. При ожирении стресс ER вызывается увеличением потребности в синтезе белка при избытке питательных веществ и повышенными уровнями насыщенных FFA. При СД2 спрос на продукцию инсулина увеличивается для компенсации ИР. Процессинг проинсулина в инсулин происходит в ER, и считается, что эта повышенная потребность в гормоне, наряду с увеличенным количеством циркулирующих FFA и гипергликемией, инициирует стресс ER в β-клетках [32]. Хронический стресс ER приводит к гибели β-клеток, что усугубляет гипергликемию. Активация стресса ER в раковых клетках способствует выживаемости раковых клеток и росту опухоли. Низкие значения pH, низкое содержание кислорода и питательных веществ в солидных опухолях приводят к накоплению несвернутых, неправильно свернутых агрегатных белков и активных форм кислорода (ROS), которые могут привести к гибели клеток. Однако раковые клетки развили способность выживать в этих экстремальных условиях посредством модулирования UPR (unfolded protein response). GRP78 (glucose-regulated protein 78) является шапероном, который играет главную роль в адаптивном ответе на стресс ER (рис.). Интенсивная экспрессия GPR78 наблюдается в клетках многих опухолей и коррелирует с рецидивом опухоли, резистентностью к терапии и фенотипом раковых стволовых клеток (CSC) [33]. Высокая концентрация глюкозы и лептина может индуцировать повышенную экспрессию GPR78 [34], что свидетельствует о связи между стрессом ER и раком, связанным с диабетом. Кроме GPR78, факторы UPR-сигналинга, такие как IRE1α (inositol-requiring enzyme-1α), XBP1 (X-box-binding-protein-1) и PERK (protein kinase RNA-like

endoplasmic reticulum kinase), также вовлечены в канцерогенез и гомеостаз глюкозы [35]. Однако точный механизм связи ER-стресса с диабет-ассоциированными опухолями еще не выяснен.

5. Аутофагия

Клеточный гомеостаз поддерживается точно регулируемым балансом между синтезом и деградацией клеточных компонентов. Эукариотические клетки имеют две основные системы утилизации белков — лизосомы и протеасомы. Протеасомы избирательно распознают только убиквитинилированные субстраты, которые в основном являются короткоживущими белками. Долгоживущие белки и лишние или поврежденные органеллы направляются в лизосомы механизмом аутофагии. Эти две системы участвуют в патогенезе многих заболеваний, включая диабет и рак. Во многих опухолях обнаруживаются дефекты аутофагии. Аллельная делеция основного гена аутофагии *BECN1* часто наблюдается в опухолях молочной железы, яичников и предстательной железы. Недостаточность *beclin1*, *atg5* или *atg7* предрасполагает к образованию опухолей у мышей [36]. В условиях голодания активность пути PI3K/mTOR подавляется, стимулируя аутофагию. Ингибирование аутофагии может вызывать воспаление, гибель клеток и повреждение генома, что усиливает развитие опухоли [6].

Инсулин подавляет аутофагию следующими механизмами: активируя в синергизме с аминокислотами mTOR, что приводит к фосфорилированию и ингибированию ULK1 (*unc-51 like autophagy activating kinase 1*) [37]; Akt-опосредованным фосфорилированием и ингибированием транскрипционного фактора FoxO3, который контролирует транскрипцию связанных с аутофагией генов, включая LC3 и Bnip3; путем ингибирования экспрессии генов, связанных с аутофагией, таких как VPS34 и Atg12, зависимой от FoxO1 [38] (рис.). Ингибирование в условиях ГИ аутофагии при диабете может быть причиной канцерогенеза и прогрессирования опухоли. Есть данные, что подавление стресс-индуцированным белком TRB3 (*Tribbles homolog 3*) аутофагии является критическим связующим звеном между диабетом и раком [39]. Многие стрессовые факторы при диабете, такие как гипергликемия, ГИ, высокий уровень IGF-1, гипоксия, стресс ER, оксидативный стресс и воспалительные факторы,

усиливают экспрессию TRB3 в легких, печени и других органах. Высокая экспрессия TRB3 и рост количества фосфорилированного IRS1 в опухолях человека, наряду с плохим прогнозом, указывает на клиническую значимость этих сигнальных молекул. TRB3 физически взаимодействует с рецептором аутофагии P62. Это взаимодействие препятствует связыванию P62 с LC3 и убиквитинированными субстратами, приводя к подавлению аутофагического потока и накоплению P62. Таким образом, метаболический стресс, усиленный TRB3, препятствует как аутофагическому, так и протеасомальному клиренсу субстратов, что приводит к накоплению P62 и многих факторов, способствующих развитию опухоли [39] (рис.).

Связь между СД и отдельными типами рака

Множество данных свидетельствует о том, что СД способствует росту опухолей. Такая взаимосвязь характерна для опухолей поджелудочной железы, печени, молочной железы, почек, мочевого пузыря, эндометрия, головы и шеи и колоректального рака. Обратная связь между этими двумя заболеваниями наблюдалась только для рака предстательной железы [1].

1. Рак поджелудочной железы (РПЖ)

Существует позитивная связь между СД и РПЖ [40]. Предполагается, что основной причиной РПЖ у пациентов с диабетом является высокий уровень инсулина и его предшественников. Возможно, у больных диабетом существует генетическая предрасположенность к РПЖ [41]. Исследования репликации клеток протоков поджелудочной железы при СД выявили существование положительной корреляции между РПЖ и повышенным количеством маркеров опухоли — цитокератина и Ki-67 [42].

2. Рак печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (НСС) является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием печени и часто наблюдается у пациентов с СД. Установлена связь между СД и повышенным риском НСС [43]. Известно, что НСС обычно возникает на фоне цирроза печени. Однако недавние исследования показали, что НСС чаще наблюдается у пациентов с ожирением, ИР, СД2 и неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), чем у пациентов с циррозом печени [44]. NAFLD связана с ожирением и часто наблюдается у пациентов с СД2. NAFLD, СД2

Огляди

и ожирение способствуют онкогенезу печени посредством нескольких механизмов, включая ИР, изменения физиологии адипокинов, липотоксичность и окислительный стресс в условиях системного воспаления. Ожирение, сопровождаемое ИР, снижает концентрацию адипонектина и повышает уровни лептина, TNF- α , IL-6 и FFA, что приводит к росту, пролиферации и трансформации клеток печени [44]. В результате портальной циркуляции печень подвергается действию высокой концентрации инсулина, что способствует пролиферации и ингибированию апоптоза в клетках печени. Кроме того, клетки НСС характеризуются избыточной экспрессией IGF-1 и его субстрата — IRS-1, усиливающих действие инсулина. IRS-1 активирует сигнальный путь PI3K и ингибирует апоптоз, регулируемый TGF- β 1, что играет важную роль в трансформации клеток печени. Предполагается также, что как СД1, так и СД2 предрасполагают к НСС, вероятно, из-за гипергликемии, причем корреляция СД1 с канцерогенезом была несколько более сильной, чем СД2 [45]. Исследование генетической восприимчивости к НСС у пациентов с СД2, в частности полиморфизма генов, показало, что rs738409-SNP в гене *PLPNA3* (adiponutrin/patatin-like phospholipase domain-containing 3) является фактором риска для НСС и уровень его был выше у пациентов с СД [46]. Пока неизвестно, является ли СД2 независимым фактором риска НСС или приводит к НСС посредством индукции NAFLD и цирроза. Кроме того, НСС может развиваться из-за других дисфункций печени, наблюдаемых у пациентов с диабетом, таких как стеатоз. Поэтому однозначно о связи между СД и НСС говорить нельзя [1]. Тем не менее результаты различных исследований показали, что СД2 и сопутствующие метаболические расстройства способствуют онкогенезу в клетках печени.

3. Рак молочной железы

Повышение риска РМЖ при СД достоверно установлено [47]. Наиболее сильная связь между болезнями наблюдается у европейских женщин в постменопаузе [47]. Возможные различия в распространенности РМЖ у женщин до и после менопаузы при диабете могут быть результатом отличий в уровнях эстрогенов, косвенно регулируемых инсулином, в этих группах. Связь между РМЖ и уровнем инсулина показана у самок мышей МКР с гиперинсулинемией,

которая способствовала образованию и росту опухолей [48].

4. Рак эндометрия

Предполагается, что СД является значимым фактором риска развития рака эндометрия (РЭ). Показано, что повышенный уровень глюкозы в крови при СД и нарушении метаболизма глюкозы увеличивает риск РЭ [49]. У женщин с РЭ обычно наблюдаются ожирение и СД2. Большой объем жировой ткани приводит к снижению концентрации прогестерона и SHBG, что увеличивает количество биодоступного тестостерона и эстрогена, способствуя канцерогенезу в эндометрии [30].

5. Рак простаты (РП)

Рак предстательной железы является единственным типом рака, который связан с СД обратной зависимостью [50]. Высказывалось мнение о защитном действии СД на РП, и показана значимая обратная корреляция между РП и СД [50, 51]. Возможными причинами такой связи считается низкий уровень тестостерона и гипoinsулинемия, наблюдаемые при СД1 или длительном СД2. Снижение количества тестостерона, вероятно, связано с высоким уровнем глюкозы. Для жителей западных стран получены противоположные результаты, свидетельствующие об участии СД в усилении риска развития РП [52].

6. Другие виды рака

Положительная корреляция между СД2 и заболеваемостью раком толстой кишки описана для обоих полов [53]. У женщин и мужчин с СД обнаружен повышенный риск рака мочевого пузыря [54]. Повышенный риск развития рака почек при диабете был обнаружен у американских, японских и чешских пациентов. Есть несколько работ по ассоциации СД с раком головы и шеи, но результаты этих исследований остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения [1].

Корреляция между антидиабетической терапией и риском онкогенеза

Предполагается, что антидиабетическая терапия препятствует клеточному росту, пролиферации и метаболизму и, как следствие, влияет на потенциал онкогенеза. ГИ и гипергликемия являются хорошо установленными факторами риска канцерогенеза, поэтому их снижение является важным моментом в предотвращении злокачественной трансформации клеток. Анти-

диабетические препараты по-разному влияют на риск развития рака из-за различного воздействия на концентрацию инсулина. Так, препараты сульфаниламочевина и экзогенный инсулин повышают уровень инсулина, а метформин и тиазолидиндионы (TZD) снижают его концентрацию [55]. Метформин и TZD также снижают ИР. Ретроспективное когортное исследование в Великобритании показало, что монотерапия метформином связана с наименьшим риском канцерогенеза. Препараты сульфаниламочевина повышали риск развития рака. В другой работе показано, что антидиабетическая терапия не влияет на риск развития рака у пациентов с СД2 [1].

В целом на фоне достаточно противоречивых эффектов сахароснижающих препаратов наиболее выраженным противоопухолевым действием характеризуется метформин.

Метформин

Бигуанид метформин, сенситайзер инсулина, рекомендован в качестве препарата первой линии для терапии СД2. Считается, что метформин обладает противоопухолевыми свойствами и может ингибировать онкогенез посредством системных и клеточных механизмов. Этот препарат оказывает прямое, направленное на раковые клетки, и косвенное воздействие, влияя на системную инсулинемию и гликемию [56].

Действие метформина на раковые стволовые клетки

Известно, что небольшая часть клеток в опухолях человека представляют собой CSC, которые обеспечивают метастазирование опухолей и устойчивость к терапии. Первоначально сообщалось о специфическом действии метформина против стволовых клеток РМЖ [57]. На ксенотрансплантатах мыши было показано, что сочетание метформина и доксорубина уменьшает массу опухоли и предотвращает рецидивы гораздо эффективнее, чем каждый из препаратов отдельно. Метформин может также синергически взаимодействовать с трастузумабом — моноклональными антителами к HER2, подавляя самообновление и деление CSC и клеток-предшественников в HER2-позитивных карциномах [58]. Метформин значительно снижает выживаемость клеток, клоногенность, способность к заживлению ран, сферообразующую способность (панкреатосферы) и увеличивает распад панкреатосфер как у гемцитабин-чув-

ствительных, так и у гемцитабин-устойчивых клеток РПЖ [59]. Есть также данные, что метформин воздействует на стволовые клетки рака яичников, легких и простаты, повышая их хемо- и радиочувствительность [6, 60]. Действие метформина на CSC можно объяснить следующим образом:

1. Активация АМПК (ключевой датчик энергии и опухолевый супрессор), приводящая к инактивации mTOR и подавлению активности ее нижестоящих эффекторов, таких как p70S6K1 (p70 ribosomal S6 kinase 1) и фактора инициации трансляции эукариот 4EBP1 (4E-binding protein 1) [60].

2. Ингибирование индуцированного TGF- β эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) путем сохранения экспрессии E-кадгерина и предотвращения экспрессии виментина. EMT позволяет стволовым клеткам покинуть эпителиальный слой, перейти в кровеносную систему и образовать отдаленные метастазы [61].

3. Индукция экспрессии миРНК-26а и других миРНК [59].

4. Ингибирование воспалительных путей, необходимых для трансформации CSC [62].

Эти исследования показывают, что метформин может использоваться для преодоления терапевтической резистентности многих видов рака.

Системные эффекты метформина на биохимические процессы в опухоли

Основными системными, косвенными эффектами являются снижение уровня глюкозы в сыворотке за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, снижения абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте и уровня циркулирующего инсулина [56]. Гепатоциты восприимчивы к действию метформина, поскольку они экспрессируют белок OCT1 (octamer transcription factor), который переносит этот бигуанид в клетки печени, и из-за высокой концентрации метформина в портальной циркуляции после перорального введения препарата. Метформин индуцирует энергетический стресс за счет снижения активности комплекса I (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза) в клетках печени и снижения глюконеогенеза LKB1/АМПК-зависимыми или независимыми механизмами [63]. Подавление печеночного глюконеогенеза приводит к снижению секреции глюкозы, концентрации глюкозы и уровня инсулина в крови. ГИ, сопровождающаяся повышенным уровнем С-пептида, обычно наблюдается

Огляди

у пациентов с СД2 и располагает к повышенному риску онкогенеза, усиленному росту и высокой агрессивности раковых клеток. Исследования *in vivo* показывают, что метформин обладает более сильной противоопухолевой активностью у мышей на высокоэнергетической диете. Следовательно, опосредованное метформином снижение ГИ может приводить к ингибированию канцерогенеза в инсулин-респонсивных новообразованиях [63]. Кроме того, этот бигуанид сдерживает глюкагонзависимую секрецию глюкозы из клеток печени из-за накопления AMP. Снижение риска канцерогенеза толстой кишки, возможно, объясняется высокой локальной концентрацией препарата после перорального введения [63]. Кроме того, метформин подавляет воспалительные процессы, ингибируя важнейший провоспалительный фактор — NF-κB. Поскольку хроническое воспаление и сам NF-κB способствуют неопластической трансформации [64], метформин может потенциально играть существенную роль в этом процессе [62]. Кроме того, препарат индуцирует апоптоз путем ингибирования UPR и, нарушая метаболизм жирных кислот, стимулирует продуцирование иммунной системой CD8 T-клеток [7].

Прямые, внутриклеточные эффекты метформина в опухолевых клетках

Как уже отмечалось, опухолевые клетки характеризуются повышенным гликолизом. Тем не менее даже в гликолитической среде наблюдается митохондриальное окислительное фосфорилирование, приводящее к синтезу АТФ [63]. Метформин способен интерферировать с дыхательным комплексом I, прерывая митохондриальное дыхание, снижая продукцию АТФ и, соответственно, повышая отношение AMP/АТФ, что приводит к энергетическому стрессу [65]. Снижение уровня АТФ активирует AMPK, которая восстанавливает содержание АТФ, стимулирует поглощения глюкозы и гликолиз в клетках [65]. Активированная AMPK фосфорилирует белок TSC2 (tuberous sclerosis complex protein 2) и ингибирует mTORC1, что тормозит синтез белка и рост клеток. Активация AMPK метформином также индуцирует p53/p21-зависимый апоптоз и ингибирование клеточного цикла за счет снижения экспрессии циклина D1. При определенных условиях метформин может подавлять mTORC1 через AMPK-независимые механизмы, ингибируя Rag

GТН-азы, или индуцируя экспрессию REDD1 (protein regulated in development and DNA damage response 1). Метформин также может ингибировать mTOR независимо от AMPK за счет снижения уровней инсулина и IGF-1 [1, 66]. AMPK/mTOR-зависимое регулирование приводит к подавлению синтеза белка, жирных кислот и факторов, способствующих росту (инсулин, IGF-1, лептин, глюкоза) в раковых клетках. Кроме того, этот препарат активирует LKB1 (liver kinase B1), которая является опухолевым супрессором [1]. Мутации LKB1 часто наблюдаются в опухолях легких или поджелудочной железы, а также при синдроме Пейтца — Егерса, который предрасполагает к различным типам рака [61]. Метформин влияет на митохондриальное окислительное фосфорилирование за счет снижения продукции ROS и утилизации НАДН — фактора, играющего ключевую роль в цикле трикарбоновых кислот [65]. Метформин также способен подавлять сигналинг HIF-1 и секрецию VEGF, которые имеют решающее значение для выживания раковых клеток в гипоксической среде, патологического ангиогенеза и метастазирования. Предполагается, что метформин интерферирует с микроРНК и геном множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), кодирующим Р-гликопротеин [65, 67]. Сверхэкспрессия последнего, которая обычно наблюдается в раковых клетках, приводит к снижению эффективности химиотерапии, усиливая выброс гидрофобных препаратов из клетки [67].

Взаимодействие между апоптозом и аутофагией, вызванной метформином, является еще одним фактором его противоопухолевой активности. Показано, что метформин ингибирует развитие меланомы и лимфомы путем индукции аутофагии и, как следствие, апоптоза [68]. На клетки плоскоклеточной карциномы пищевода метформин оказывает антинеопластическое действие *in vitro* и *in vivo* посредством инактивации Stat3 и репрессии Bcl-2, усиливая перекрестные связи между апоптозом и аутофагией [69].

Возможности применения метформина для лечения рака

Результаты комплексного метаанализа подтвердили, что прием метформина существенно снижает заболеваемость раком, в первую очередь РПЖ, НСС и толстой кишки [70]. Наблюдение за больными диабетом, принимавшими

метформин, показало дозозависимое снижение заболеваемости раком у этих пациентов. Среди получавших метформин относительный риск возникновения рака снижался на 31% по сравнению с лечившимися другими антидиабетическими препаратами [1]. Как упоминалось, метформин улучшает ответ на обычные химиотерапевтические препараты, уничтожая CSC во многих типах рака. Эпидемиологические данные о противоопухолевой активности метформина указывают на его потенциал в качестве адьюванта, неоадьювантного химиотерапевтического средства или как усилителя классической химиотерапии против почти всех видов рака. Однако рандомизированное клиническое исследование показало, что добавление обычной антидиабетической дозы метформина не улучшает состояние у пациентов с прогрессирующим РПЖ при лечении гемцитабином и эрлотинибом [71]. Очевидно, стандартные дозы метформина не достигают концентрации, достаточной, чтобы вызвать энергетический стресс. Установлена связь между терапией метформином и сниженным риском РМЖ у трансгенных мышей HER-2/neu [1]. Используют также эффективную терапию РМЖ, основанную на комбинации метформина и доксорубина. Низкие дозы метформина селективно разрушают стволовые клетки РМЖ, устойчивые к химиотерапии. В результате CSC уничтожались метформином, а раковые нестволовые клетки убивались химиотерапией [57]. Аналогичный положительный эффект такой комбинированной терапии достигался с использованием метформина и трастузумаба (анти-HER2 моноклонального антитела) или метформина и таксанов [58].

Метформин также снижал риск РПЖ, рака печени, простаты, яичников, легких, почек, головы и шеи и колоректального рака. Перспективными оказались и комбинации метформина с противоопухолевыми препаратами, используемыми для лечения этих опухолей.

Заключение

СД и рак являются ведущими причинами смерти во всем мире. В связи с тем, что СД2 может способствовать канцерогенезу, важно исключить модифицируемые факторы риска развития СД, особенно у пациентов с неизменяемыми факторами риска (возраст, пол, раса/

этническая принадлежность, генетическая предрасположенность). Наиболее важным изменяемым фактором как для СД2, так и для рака является ожирение. Снижение веса ослабляет ИР, ГИ и хроническое воспаление, связанное с ожирением. Показано, что СД повышает риск развития рака различных органов, за исключением РП. Кроме того факта, что больные СД характеризуются повышенным риском канцерогенеза, в случае заболевания раком их выживаемость ниже, чем у недиабетических пациентов. Согласно полученным данным, у больных СД возрастает риск заболевания РПЖ, раком печени, толстой и прямой кишки и мочевого пузыря. СД также предрасполагает к РЭ и РМЖ, особенно у женщин в постменопаузе. Результаты исследований, оценивающих влияние СД на рак почки, головы и шеи, противоречивы [1].

В будущих исследованиях следует обратить внимание на дозу метформина, а также возможность применения других бигуанидов, таких как феноформин, которые имеют фармакокинетические преимущества перед метформином [6].

Возможная противоопухолевая активность антидиабетических препаратов может уменьшить риск онкогенеза у пациентов с СД2, поэтому использование этих препаратов имеет большую ценность. В связи с тем, что распространенность СД по-прежнему растет, а повышенный риск канцерогенеза у больных диабетом подтверждается большим числом исследований, особое внимание следует уделить скринингу на онкомаркеры и профилактическим противоопухолевым мероприятиям у пациентов с диабетом.

Список использованной литературы

1. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016 May;124(5):263-75.
2. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1674-85.
3. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, and Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig*. 2013 May 6; 4(3):225-232.
4. Shu X1, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabet Med*. 2010 Jul;27(7):791-7.
5. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec;16(4):1103-23.
6. Hua F, Yu JJ, Hu ZW. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett*. 2016 Apr 28;374(1):54-61.
7. Kourelis TV, Siegel RD. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):1314-27.
8. Novosyadlyy R, LeRoith D. Hyperinsulinemia and type 2 diabetes: impact on cancer. *Cell Cycle*. 2010 Apr 15;9(8):1449-50.

Огляди

9. Chang WW, Lin RJ, Yu J, Chang WY, Fu CH, Lai A, et al. The expression and significance of insulin-like growth factor-1 receptor and its pathway on breast cancer stem/progenitors. *Breast Cancer Res.* 2013 May 12;15(3):R39.
10. Xu CX, Zhu HH, Zhu YM. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes.* 2014 Jun 15;5(3):372-80.
11. Zhang H(1), Fagan DH, Zeng X, Freeman KT, Sachdev D, Yee D. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. *Oncogene.* 2010 Apr 29;29(17):2517-27.
12. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec;1243:54-68.
13. Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol.* 2014 Jan;31(1):805.
14. Yamasaki K, Hayashi Y, Okamoto S, Osanai M, Lee G-H. Insulin-independent promotion of chemically induced hepatocellular tumor development in genetically diabetic mice. *Cancer Sci.* 101(1):65-72.
15. Taubes G. Cancer research. Unraveling the obesity-cancer connection. *Science.* 2012 Jan 6;335(6064):28, 30-2.
16. Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, Flomenberg N, Witkiewicz AK, Frank PG, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle.* 2009 Dec;8(23):3984-4001.
17. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011 Oct 30;17(11):1498-503.
18. Cheng C, Ru P, Geng F, Liu J, Yoo JY, Wu X, et al. Glucose-mediated N-glycosylation of SCAP is essential for SREBP-1 activation and tumor growth. *Cancer Cell.* 2015 Nov 9;28(5):569-581.
19. Dong C, Yuan T, Wu Y, Wang Y, Fan TW, Miriyala S, et al. Loss of FBP1 by Snail-mediated repression provides metabolic advantages in basal-like breast cancer. *Cancer Cell.* 2013 Mar 18;23(3):316-31.
20. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell.* 2012 Mar 20;21(3):297-308.
21. Chocarro-Calvo A(1), García-Martínez JM, Ardila-González S, De la Vieja A, García-Jiménez C. Glucose-induced β -catenin acetylation enhances Wnt signaling in cancer. *Mol Cell.* 2013 Feb 7;49(3):474-86.
22. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J.* 2014 Oct;38(5):330-6.
23. Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012 Jan;51(1):64-74.
24. Siebel AL, Fernandez AZ, El-Osta A. Glycemic memory associated epigenetic changes. *Biochem Pharmacol.* 2010 Dec 15;80(12):1853-9.
25. Cucak H, Grunnet LG, Rosendahl A. Accumulation of M1-like macrophages in type 2 diabetic islets is followed by a systemic shift in macrophage polarization. *J Leukoc Biol.* 2014 Jan;95(1):149-60.
26. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct;1831(10):1533-41.
27. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell.* 2012 Apr 17;21(4):504-16.
28. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature.* 2013 Jul 4;499(7456):97-101.
29. Van Kruijsdijk RC, Van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Oct;18(10):2569-78.
30. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer.* 2015 Aug;15(8):484-98.
31. O'Rourke RW. Obesity and cancer: at the crossroads of cellular metabolism and proliferation. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 Nov-Dec;10(6):1208-19.
32. Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic beta-cell death. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Jul;22(7):266-74.
33. Xing X, Li Y, Liu H, Wang L, Sun L. Glucose regulated protein 78 (GRP78) is overexpressed in colorectal carcinoma and regulates colorectal carcinoma cell growth and apoptosis. *Acta Histochem.* 2011 Dec;113(8):777-82.
34. Thon M, Hosoi T, Yoshii M, Thon M, Ozawa K. Leptin induced GRP78 expression through the PI3K-mTOR pathway in neuronal cells. *Sci Rep.* 2014 Nov;4:7096.
35. Hassler JR, Scheuner DL, Wang S, Han J, Kodali VK, Li P, et al. The IRE1alpha/XBP1s pathway is essential for the glucose response and protection of beta cells. *PLoS Biol.* 13(10):e1002277.
36. Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev.* 2011 Apr 15;25(8):795-800.
37. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011 Feb;13(2):132-41.
38. Liu HY, Han J, Cao SY, Hong T, Zhuo D, Shi J, et al. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin. *J Biol Chem.* 2009 Nov 6;284(45):31484-92.
39. Hua F, Li K, Yu JJ, Lv XX, Yan J, Zhang XW, et al. TRB3 links insulin/IGF to tumour promotion by interacting with p62 and impeding autophagic/proteasomal degradations. *Nat Commun.* 2015 Aug 13;6:7951.
40. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2011;47:1928-37.
41. Prizment AE, Gross M, Rasmussen-Torvik L, Peacock JM, Anderson KE. Genes related to diabetes may be associated with pancreatic cancer in a population-based case-control study in Minnesota. *Pancreas.* 2012 Jan; 41(1):50-53.
42. Butler AE, Galasso R, Matveyenko A, Rizza RA, Dry S, Butler PC. Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. *Diabetologia.* 2010 Jan;53(1):21-6.
43. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014 Jan;60(1):110-7.
44. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2015 May;19(2):361-79.
45. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 28:109-122.
46. Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, et al. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol.* 2016 Apr;51(4):370-9.
47. Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Li J, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(4):1061-5.
48. Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, Rowzee A, Lazzarino DA, Fierz Y, et al. Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes. *Cancer Res.* 2010 Jan 15; 70(2):741-751.
49. Lambe M, Wigertz A, Garmo H, Walldius G, Jungner I, Hammar N. Impaired glucose metabolism and diabetes and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Cancer Causes Control.* 2011 Jun; 22(8):1163-1171.
50. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2056-62.
51. Bansal D, Bhansali A, Kapil G, Undela K, Tiwari P. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Jun;16(2):151-8, S1.
52. Li Q, Kuriyama S, Kakizaki M, Yan H, Sone T, Nagai M, et al. History of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Cancer Causes Control.* 2010 Jul;21(7):1025-32.
53. Wu L, Yu C, Jiang H, Tang J, Huang HL, Gao J, et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(5):419-27.
54. Xu X, Wu J, Mao Y, Zhu Y, Hu Z, Xu X, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE.* 8(3):e58079.
55. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer I: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control.* 2012;23:991-1008.

56. Rattan R, Ali Fehmi R, Munkarah A. Metformin: an emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis. *J Oncol*. 2012;2012:928127.
57. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res*. 2009 Oct 1;69(19):7507-11.
58. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreras C, Del Barco S, Martin-Castillo B, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *Cancer Res Treat*. 2011 Apr;126(2):355-64.
59. Bao B, Wang Z, Ali S, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Mar;5(3):355-64.
60. Song CW, Lee H, Dings RP, Williams B, Powers J, Santos TD et al. Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells. *Sci Rep*. 2012;2:362.
61. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferreras C, Bosch-Barrera J, Joven J, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*. 2011 Dec;2(12):896-917.
62. Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory cancer stem cell growth. *PNAS*. 15 Jan, 2013.110 (3):972-7.
63. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest*. 2013 Sep;123(9):3693-700.
64. Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Пушкаръов ВВ, Гуда ББ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF- κ Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discov* 2012;2:778-90.
65. Ben Sahra I, Regazzetti C, Robert G, Laurent K, Le Marchand-Brustel Y, et al. Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer Res*. 2011;71:4366-72.
66. Kim HG, Hien TT, Han EH, Hwang YP, Choi JH, Kang KW, et al. Metformin inhibits P-glycoprotein expression via the NF-kappaB pathway and CRE transcriptional activity through AMPK activation. *Br J Pharmacol*. 2011;162(5):1096-108
67. Tomic T, Botton T, Cerezo M, Robert G, Luciano F, Puissant A, et al. Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms. *Cell Death Dis*. 2011 Sep 1;2:e199.
68. Feng Y, Ke C, Tang Q, Dong H, Zheng X, Lin W, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell Death Dis*. 2014 Feb 27;5:e1088.
69. Quinn BJ, Kitagawa H, Memmott RM, Gills JJ, Dennis PA. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2013 Sep;24(9):469-80.
70. Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, Beeker A, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):839-47.
71. Klil-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Feb;14(2):85-99.

(Надійшла до редакції 17.04.2018 р.)

Біохімічні механізми, що пов'язують діабет і рак. Дія метформіну

В.М. Пушкаръов, Л.К. Соколова, В.В. Пушкаръов, М.Д. Тронько

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

Резюме. В огляді узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений біохімічним механізмам, що пов'язують патогенез раку й діабету. Наведено дані про участь гіперінсулінемії, гіперглікемії, викликаного ожирінням хронічного запалення, дефектів аутофагії та стресу ендоплазматичного ретикулулу в патологічній трансформації клітин різних тканин й органів. Окрему увагу приділено протипухлинній активності метформіну — найважливішого цукрознижувального препарату, який використовується в пацієнтів із діабетом 2-го типу. Описано зв'язки між діабетом і різними типами раку. Оцінюється перспективність використання антидіабетичних препаратів для профілактики та лікування раку.

Ключові слова: діабет, рак, гіперінсулінемія, гіперглікемія, ожиріння, метформін.

Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of methormine

V.M. Pushkarev, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev, M.D. Tronko

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

Abstract. A review of the literature summarizes and analyzes material on biochemical mechanisms that link the pathogenesis of cancer and diabetes. Data on the involvement of hyperinsulinemia, hyperglycemia, caused by obesity chronic inflammation, autophagy defects and endoplasmic reticulum stress in the pathological transformation of cells of various tissues and organs are presented. Particular attention is paid to the antitumor activity of metformin, the most important hypoglycemic drug used in type 2 diabetes. The relationship between diabetes and various types of cancer is described. The prospects of using antidiabetic drugs for the prevention and treatment of cancer are evaluated.

Keywords: diabetes, cancer, hyperinsulinemia, hyperglycemia, obesity, metformin.



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

"ЛЮДИНА ТА ЛІКИ" - УКРАЇНА 2018 XI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

27 - 29 березня м. КИЇВ
Конференц-хол "ДЕПО"
вул. Антоновича, 50

24 травня	м. Чернівці готель "Буковина", вул. Головна, 141
12 (13) вересня	м Дніпро КДЦ "Менора", вул. Шолом-Алейхема, 4/26
5 жовтня	м. Одеса ГК "Одеса", Гагарінське плато, 5
19 жовтня	м. Львів готель "Супутник", вул. Княгині Ольги, 116
9 листопада	м. Запоріжжя м. Запоріжжя
23 листопада	м. Харків м. Харків

**Дивіться пряму інтернет-трансляцію
обраних лекцій на головній сторінці порталу
www.chil.com.ua**

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м. Київ.
вул. С. Петлюри. 13/135, офіс 23 (2 поверх)
Тел./факс: +38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua

Рішення клінічного завдання «Скринінг на гіпер- і гіпокортицизм» — актуальний аспект лабораторної діагностики

В.М. Резніченко¹,
М.І. Бобрик²,
І.В. Сідорова³

¹ ДЗ «Поліклініка № 2» ДУС, м. Київ

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

³ МЛ «ДІЛА», м. Київ

Резюме. У статті розглядаються рішення діагностичного клінічного завдання «Скринінг на гіпер- і гіпокортицизм». Детально викладено алгоритми лабораторного обстеження в ході скринінгу, діагностики, моніторингу ефективності лікування даних станів.

Ключові слова: гіперкортицизм, гіпокортицизм, лабораторна діагностика.

Для оцінки функціонального стану кори надниркових залоз регламентованими є дослідження кортизолу (у сироватці, добовій сечі, слині), адренкортикотропного гормону, а також проведення стимулюючих/пригнічувальних проб [1-3]. Слід зазначити, що дані дослідження не є еквівалентними одне одному та мають призначатися адекватно нозології, меті обстеження та етапу діагностичного пошуку.

Ендогенний гіперкортицизм — група захворювань, які призводять до інвалідизації та

високої смертності хворих. Симптоматика гіперкортицизму значно поширена в популяції, натомість скринінгу підлягають пацієнти певних груп:

- а) із симптомами, які не відповідають віку (наприклад, остеопороз та артеріальна гіпертензія в молодих);
- б) із клінічними проявами гіперкортицизму;
- в) з інциденталоміями надниркових залоз;
- г) діти з відставанням у рості та збільшенням маси тіла.

Також частими проявами є цукровий діабет, ожиріння, депресія, порушення менструального циклу, гірсутизм.

* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

Актуальна інформація

На етапі скринінгу регламентовано такі дослідження: визначення вільного кортизолу в добовій сечі, нічного кортизолу в слині, проведення дексаметазонового пригнічувального тесту (ДПТ — 1 мг о 23:00). Довгий тест із дексаметазоном (ДПТ 48-годинний / ДПТ — 2 мг) рідше використовується на поліклінічному етапі через певні технічні складнощі (табл. 1).

Дослідження кортизолу в крові. На рівень кортизолу в крові суттєво може впливати психосоматичний стан пацієнта, тому дослідження ранішнього або випадкового рівня кортизолу в крові вірогідно не відображає функціонального стану осі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози.

Дослідження кортизолу в добовій сечі. Десять відсотків кортизолу в крові циркулює у вільному стані та виділяється із сечею в незміненому вигляді. Натомість через можливу наявність у пацієнта циклічного синдрому Кушінга не слід обмежуватися однократною оцінкою добової екскреції кортизолу із сечею, для виключення ендogenous гіперкортицизму регламентованим є проведення дослідження двічі.

Дослідження кортизолу в слині. Зміни концентрації кортизолу в крові та слині є односпрямованими як на тлі нормального циркадіанного ритму секреції (пік о 7:00-9:00, мінімальний рівень опівночі), так і на тлі його

порушення (ендогенний гіперкортицизм, гіпокортицизм). Дослідження кортизолу в слині має переваги перед дослідженням у крові: слина містить вільний кортизол, рівень якого не залежить від вмісту кортизолзв'язуючого глобуліну, біоматеріал є стабільним, забирання біоматеріалу — комфортним для пацієнта, воно безболісне, неінвазивне, невитратне за часом, не вимагає участі середнього медперсоналу, госпіталізації, фармакологічного впливу (рис.).

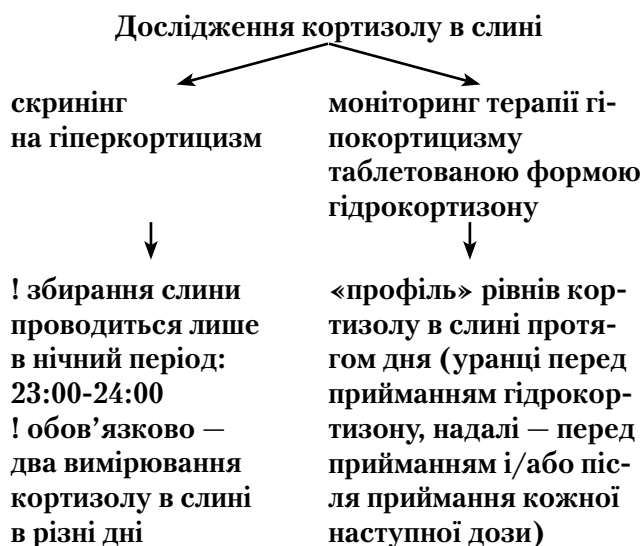
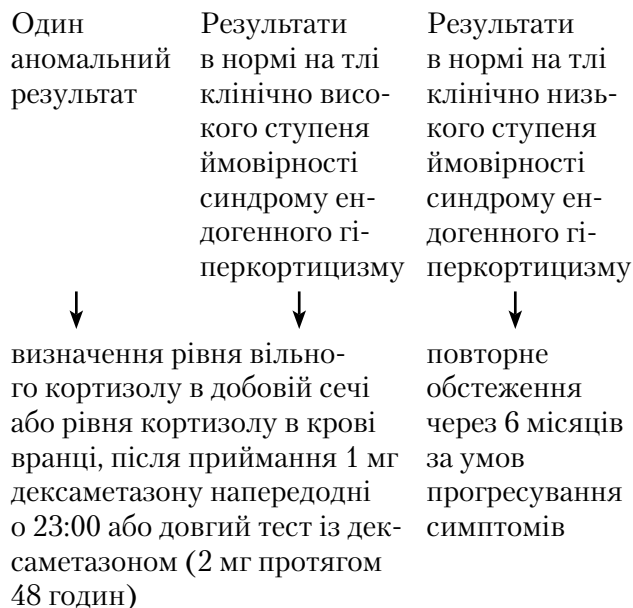


Рис. Дослідження кортизолу в слині.

Алгоритм оцінки результатів дослідження нічного кортизолу в слині має такий вигляд:



Таблиця 1. Лабораторний скринінг ендogenous гіперкортицизму

Скринінгові дослідження	Діагностичні рівні результатів
1. Вільний кортизол у добовій сечі (два вимірювання в різні дні)	Понад верхнє референтне значення (58-403 мкг/24 години)
2. Нічний кортизол у слині (два вимірювання о 23:00-24:00 у різні дні)	Понад 1,45 нг/мл
3. Дексаметазоновий пригнічувальний тест (ДПТ) — 1 мг дексаметазону <i>per os</i> о 23:00	Кортизол у сироватці крові вранці понад 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) після приймання 1 мг дексаметазону
4. Дексаметазоновий пригнічувальний тест (ДПТ) 48-годинний із 2 мг дексаметазону (довгий тест із дексаметазоном)	Кортизол у сироватці крові вранці понад 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) після приймання 2 мг дексаметазону

Поширені невідповідності в ході оцінки результатів дослідження кортизолу в слині:

- одноразове дослідження;
- проведення дослідження не в нічний час;
- відсутність контрольного визначення рівня вільного кортизолу в добовій сечі або ДПТ після отримання одного аномально-го результату визначення рівня кортизолу в слині;
- неврахування інтерферуючих чинників;
- порушення умов преаналітичної підготовки.

Недотримання алгоритму дослідження нічного кортизолу в слині виключає вірогідність оцінки функціонального стану осі гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз.

Моніторинг ефективності лікування гіпокортицизму

Первинна надниркова недостатність (ПНН) — потенційно небезпечний для життя стан, який виникає через нездатність надниркових залоз продукувати достатню кількість

глюкокортикоїдів і/або мінералокортикоїдів. Скарги, характерні для ПНН, поширені в популяції, проте вони є неспецифічними, що призводить до пізньої діагностики, часто — у стані загрозованої для життя надниркової кризи.

Скринінгу підлягають:

а) пацієнти в тяжкому стані з підозрілими щодо ПНН проявами — діареєю, гіпотензією, гіпонатріємією, гіперкаліємією, підвищенням температури тіла, болем у животі, гіперпігментацією, гіпоглікемією (надто діти);

б) хворі групи ризику розвитку ПНН — з аутоімунними, системними захворюваннями або ті, хто отримує терапію препаратами, що змінюють метаболізм кортизолу (наприклад, тироксином);

в) вагітні з незрозумілою нудотою, втомлюваністю та гіпотонією.

Підходи до лабораторної діагностики ПНН наведено в **таблиці 2**.

Таблиця 2. Лабораторна діагностика первинної надниркової недостатності

Дослідження	Діагностичні рівні результатів
1. Рівні калію, натрію, глюкози в крові	Гіпонатріємія та, пізніше, гіперкаліємія (також ацидоз і гіпоглікемічні стани) є підозрілими щодо ПНН і потребують подальшого підтвердження діагнозу.
2. Рівень кортизолу в крові після проби з аналогом адренокортикотропного гормону (в/в дорослим і дітям віком понад 2 роки — 250 мкг, немовлятам — 15 мкг/кг, дітям віком до 2 років — 125 мкг) ! Дана проба є діагностичним методом вибору, діагностика ПНН за результатом одноразового дослідження нестимульованого рівня кортизолу в крові є неінформативною, недоцільною, нерегламентованою	Пікові рівні кортизолу в крові, нижчі від 18 мкг/дл (500 нмоль/л) на 30-й або 60-й хвилині після стимуляції, вказують на ПНН.
3. АКТГ і кортизол крові — одночасне дослідження рівнів (застосовується за відсутності можливості проведення стимуляційної проби)	Діагноз ПНН імовірний, якщо рівень кортизолу <5 мкг/дл у поєднанні з концентрацією АКТГ, яка більше ніж удвічі перевищує верхню межу норми.
4. Пряма концентрація реніну в плазмі (ПКР) та альдостерон — одночасне дослідження рівнів	Підвищена пряма концентрація реніну в плазмі (ПКР) у поєднанні зі зниженим рівнем альдостерону є підставою для підозри ПНН, надто на ранній фазі розвитку ПНН, коли може переважати (та бути єдиною ознакою) мінералокортикоїдна недостатність. * У деяких випадках ПНН (наприклад, за вродженої гіперплазії надниркових залоз або за вторинної надниркової недостатності через недостатню продукцію АКТГ без впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему) синтез мінералокортикоїдів може бути некомпроментованим. Рівні, значно нижчі від нижньої межі референтних значень для віку та статі, є підозрілими щодо ПНН. * Не використовувати окремо для встановлення діагнозу ПНН, оскільки рівні можуть бути низькими в окремих осіб без ПНН, надто в старших вікових групах.
5. ДГЕАс	>1000 нг/дл є характерним для дефіциту 21-гідроксилази.
6. 17-ОН прогестерон	

Типові схеми гормонозамісної терапії первинної надниркової недостатності та лабораторний моніторинг ефективності лікування

Гідрокортизон 15-25 мг/добу. Типовий режим дозування:

- три рази на день — 07:00, 12:00, 16:00 ± 1 година — 15+5+5 мг, або 10+5+5, або 10+5+2,5 мг, або 7,5+5+2,5 мг;

- два рази на день — 07:00, 12:00 ± 1 година — 15+5 мг, або 10+10 мг, або 10+5 мг.

Пролонгований режим дозування: 10+5+2,5...+2,5 мг.

Лабораторний моніторинг. Для планового моніторингу ефективності глюкокортикоїдної терапії слід враховувати таке:

- корекція дози гідрокортизону за рівнем АКТГ плазми не рекомендується, адже пацієнти, які отримують адекватну дозу, часто мають підвищений рівень АКТГ через порушення нормального зворотного негативного зв'язку між секрецією АКТГ і рівнем кортизолу. По досягненні референтних значень АКТГ та/або близького до верхнього референтного рівня кортизолу в добовій сечі пацієнти, як правило, клінічно перебувають у стані передозування препарату;
- дослідження кортизолу в добовій сечі не відтворює криву змін рівнів кортизолу протягом дня, тобто є неінформативним щодо недостатності/надмірності кожної окремої прийнятої дози гідрокортизону;
- дослідження випадкового рівня кортизолу в крові є неінформативним щодо того, яка доза гідрокортизону є недостатньою/надмірною в інший час протягом дня.

Для моніторингу ефективності лікування гідрокортизоном регламентованим є моніторинг кривої кортизолу слини або крові:

- підозра на недостатність замісної дози гідрокортизону — дослідити криву змін кортизолу в слині (або в сироватці) протягом дня (перед і через 2, 4 і 6 годин після приймання ранкової дози);
- підозра на порушення всмоктування гідрокортизону — провести моніторинг кривої рівнів кортизолу в слині або сироватці: уранці, піковий рівень після приймання препарату та рівні зниження перед подальшими дозами, що приймаються.

Пацієнтам із прискороною елімінацією гідрокортизону рекомендовано режим частого приймання препарату.

Флудрокортизон. Типовий режим дозування: 50-200 мкг/добу в одне приймання після пробудження.

Лабораторний моніторинг: рівні калію, натрію, активність реніну в плазмі крові (мета — досягнення величин, близьких до верхнього референтного значення). Передозування мінералокортикоїдів до зменшення рівня реніну в плазмі крові. Періодичність оцінювання реніну в плазмі: доцільним є дослідження за наявності змін у клінічному статусі або сумнівних даних щодо відповідності клінічних даних і дози флудрокортизону, яка приймається. Під час вагітності рівень реніну в плазмі є фізіологічно підвищеним, і його визначення не може застосовуватися для моніторингу.

ДГЕА таблетована форма — розглянути доцільність призначення для жінок у пременопаузний період із низьким лібідо, депресивними станами та зниженим тонусом попри адекватну замісну терапію глюко- та мінералокортикоїдами. Типовий режим дозування: 10-50 мг (частіше 25 мг) 1 раз на день.

Таблиця 3. Лабораторний моніторинг станів, супутніх ПНН

Показник (визначення щонайменше 1 раз на рік)	Стан, який оцінюється
ТТГ, T ₄ , ТРО-Ав	Раннє виявлення (на субклінічній стадії) дисфункції щитоподібної залози (гіпотиреоз/ тиреотоксикоз), яка поглиблює симптоматику млявості, втомлюваності
Рівні глюкози в плазмі, HbA1c	Цукровий діабет
Загальний аналіз крові	Анемія
B ₁₂	Дефіцит B ₁₂ унаслідок автоімунного гастриту
Автоантитіла до тканинної трансглутамінази 2 і загальний імуноглобулін А	Целиакія в пацієнтів із частою або епізодичною діареєю
Дослідження щодо ризику остеопорозу (кожні 3-5 років)	Оцінка ускладнень глюкокортикоїдної терапії
Дослідження репродуктивної панелі	Раннє виявлення можливого розвитку передчасного виснаження яєчників у жінок репродуктивного віку

Лабораторний моніторинг: дослідження рівнів ДГЕАс, андростендіону, тестостерону в сироватці крові вранці перед прийманням препарату, мета — досягнення показника ДГЕАс на середньому рівні референтного інтервалу. Рекомендований перелік досліджень для лабораторного моніторингу супутніх ПНН станів наведено в таблиці 3.

Отже, дотримання алгоритмів лабораторного обстеження з метою скринінгу, діагностики, моніторингу ефективності лікування гіпер- або гіпокортизолізму забезпечує вірогідність оцінки стану осі гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз.

Автори підтверджують відсутність фінансової зацікавленості, конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364-89.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(1):2807-31.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40.

(Надійшла до редакції 08.06.2018 р.)

Решение клинической задачи «Скрининг на гипер- и гипокортицизм» — актуальный аспект лабораторной диагностики

В.М. Резниченко¹, М.И. Бобрик², И.В. Сидорова³

¹ ДУ «Поликлиника № 2» ДУС, г. Киев

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³ МЛ «ДИЛА», г. Киев

Резюме. В статье рассматриваются решения диагностической клинической задачи «Скрининг на гипер- и гипокортицизм». Подробно изложены алгоритмы лабораторного обследования в ходе скрининга, диагностики, мониторинга эффективности лечения данных состояний.

Ключевые слова: гиперкортицизм, гипокортицизм, лабораторная диагностика.

The solution of the clinical problem «Screening for hyper- and hypocorticism» is an actual aspect of laboratory diagnostics

V.M. Reznichenko¹, M.I. Bobryk², I.V. Sidorova³

¹ SI «Polyclinic No. 2», State administration of affair

² Bogomolets National Medical University

³ Medical laboratory «DILA»

Abstract. The article deals with diagnostic solutions of the clinical problem «Screening for hyper- and hypocorticism». The algorithms of laboratory examination in the course of screening, diagnosis, and monitoring of the treatment's effectiveness of these conditions are described in details.

Keywords: hypercorticism, hypocorticism, laboratory diagnostics.

Надпочечные железы: от древности до наших дней

С.И. Рыбаков

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

Настоящее сообщение в основном имеет целью освещение представлений о надпочечных железах со времени их открытия в XVI веке и до наших дней. Эти два крошечных «лепестка» высокоорганизованной железистой ткани, спрятанные в глубине человеческого организма, с позиций физиологии, патофизиологии, морфологической структуры, спектра продуцируемых гормонов и механизмов их действия представляют каждый две самостоятельные железы — корковое вещество (слой, кора) и мозговое вещество (слой). Фактически налицо загадка природы, когда две различные по строению и функции эндокринные железы объединены в одно структурное образование, именуемое надпочечником. В описании истории надпочечников преимущественное внимание будет уделено корковому веществу. История мозгового вещества надпочечников (хромаффинной ткани) представляет не менее захватывающий интерес и ждет своего описания в недалеком будущем. В работе почти не затрагиваются вопросы патологии надпочечников. История последней нашла отражение в тысячах публикаций, посвященных заболеваниям этих желез, их этиологии и патогенезу, диагностике и лечению, а вот освещению эволюции представлений собственно о надпочечниках, их предназначении, функциях и строении в литературе уделено сравнительно мало внимания.

В историческом плане последнее столетие ознаменовалось революционным рывком в формировании знаний о надпочечниках, их функциях, регуляции деятельности, физиологических и патофизиологических процессах, протекающих в них, о продуцируемых гормонах, их структуре и механизмах действия, о многочисленных и разнообразных заболеваниях. Этим успехам предшествовали почти четыре столетия поисков, проб и ошибок, прежде чем медицина подошла к решению, еще не окончательному, этих проблем.

Принято считать, что честь открытия и первого описания надпочечников как отдельных самостоятельных анатомических структур в человеческом организме принадлежит выдающемуся итальянскому анатому Bartolomeo Eustachio (Bartholomeus Eustahius) (1520-1574). Однако имеются сведения, что упоминания об этих образованиях имелись задолго раньше в некоторых древних источниках. Гомер в своей поэме «Иллиада», описывая пир Ахиллеса после победы над врагами, упоминает о «жире вокруг почки, вернее над почкой», который наблюдался у рыб и угрей, подаваемых к столу [1, 2]. Аналогичное сообщение содержится в Библии, где сообщается о «почке и жире над ней в поясничной области» как о едином образовании [3]. В другой публикации — «Изучая Библию» проф. R. Greenblatt [4] ссылается на описание двух монозиготных близнецов, Эзау и Джекоба, из которых первый был очень волосатый и сильный, с признаками врожденного адрено-

* 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

генитального синдрома, а второй — совершенно нормальный. Автор предполагает, что древние иудеи знали о существовании надпочечников и их заболеваниях. Некоторые исследователи считают, что первым, кто открыл надпочечники, был великий греческий философ и врач древности Galen (130-201 до н.э.). Он описал надпочечниковые вены и идентифицировал надпочечники как «свободные (отдельные) тела вокруг почки», имеющие паукообразную форму, и от которых отходят вены, в частности правая [5, 6]. Правда, эта точка зрения оспаривается некоторыми историками, и считается, что Galen открыл и описал только левую надпочечниковую вену, исходящую из какого-то «свободного тела» над почкой и впадающую в почечную вену [7, 8]. Следует отметить, что большинство подобных соображений носили часто умозрительный характер без достаточных подтверждений, и уж никак их нельзя было соотнести с представлениями о таких самостоятельных железистых структурах, как надпочечники. Сам термин — *epinephrīdion* (надпочечник) происходит от греческих *epi* — над и *perhros* — почка.

В конечном итоге, без сомнений, можно считать, что официально пальма первенства в открытии и описании надпочечников принадлежит В. Eustachius — выдающемуся итальянскому анатому, профессору Collegio della Sapienza в Риме. В 1564 г. он опубликовал в Венеции свой трактат «*Opuscula anatomica...*» [9], куда были включены результаты его анатомических исследований, в частности изучения почек, органов слуха, венозной системы и др., выполненные в течение 1552-1563 гг., и две работы в защиту научных взглядов Галена. Шестая глава этого труда, посвященная почкам и надпочечникам, явилась фактически первым исследованием подобного рода, превосходящим все ранее опубликованные труды на эту тему. В ней содержится первое упоминание о надпочечниках, которые автор называл «*glandulae quae renibus incumbent*» — железы, лежащие над почкой, и считал, что они выполняют вспомогательную функцию для почек. Вот как он описывал их: «...Я считаю необходимым сказать о железах, которые старательно замалчивались (не замечались) другими анатомами. ...Обе почки с верхнего полюса по направлению к воротам прикрыты железами наподобие «шапочки». Они связаны со складками брюшины и могут остаться неза-

меченными при невнимательном осмотре. Форма их соответствует форме почки, иногда одна (железа) больше другой; ... анатомы прошлого и те, кто пишет пространные трактаты (исследования) на эту тему в наше время, часто пропускали их» [8, 10]. Начиная с 1552 г. В. Eustachius на основе результатов своих исследований с помощью художника Pier Mateo Pini изготовил серию анатомических иллюстраций, выгравированных на медных досках, в числе которых были первые изображения надпочечных желез у человека. Серия не была закончена в связи со смертью В. Eustachio в 1574 г. Гравюры с помощью Р. Pini и его наследников попали в собственность Библиотеки Ватикана, где они оставались невостребованными в течение 140 лет, пока не были обнаружены в начале XVIII века личным врачом Папы Клементя XI Giovanni Lancisi, который занимал кафедру В. Eustachio. Он опубликовал в 1714 г. все 147 гравюр, озаглавив их «Анатомические иллюстрации В. Eustachio, спасенные от безвестности» [2, 11].

В. Eustachius в течении всей своей жизни был последовательным сторонником учения Галена, всячески пропагандировал его взгляды и нередко на этой почве вступал в конфликты с другими анатомами, которые придерживались иной точки зрения. Естественно, в этих условиях его работа в последующие годы вызвала противоречивые оценки и критические замечания. Представитель могущественной и богатой римской семьи анатом А. Piccolomini [12, 13], но не очень известный как ученый и не отягощенный глубокими анатомическими познаниями, подверг работу суровой критике. В опубликованном в 1586 г. внушительном томе «*Anatomicae prelectiones ...*» он указывал, что описанные железы не заслуживают внимания; правда, именовал их — «железы над почками» (надпочечники). Он считал, что они представляют собой редко встречающиеся «наросты» (разрастания) почечной ткани и не имеют специфической паренхимы. Следует отметить, что этот труд содержал немало эксцентричных идей и теорий — например, что тестикулы собирают сперму со всего тела, и др. Личный врач французского короля Генриха IV А. Du Laurens в 1640 г. скептически указывал, что эти вновь обнаруженные железы он встречал крайне редко, и вообще, их существование может быть поставлено под сомнение [8, 14]. Несколько раньше, в 1610 г., фран-

Лекції

цузский врач J. Riolan Старший [15], известный как непримиримый противник Paracelsus, в своем капитальном труде описал надпочечники и впервые высказал мысль, правда экстравагантную, об их возможной функции. Он считал, что надпочечникам принадлежит какая-то роль в поддержании функций нервов, идущих от ребер к брюшине. Рассматривая взгляды анатомов того времени, даже известных, следует учесть, что для вскрытий они получали преимущественно трупы казненных преступников, например повешенных, что, естественно, не могло не отразиться на результатах наблюдаемых посмертных изменений в тех или иных органах и тканях.

Факт открытия надпочечных желез активно поддерживался и пропагандировался представителями падуанской школы анатомов в течение более 100 лет. К их числу относились Vesalius, последовавший за ним Fallopio, затем Aquapendente, который обучил анатомии своего слугу J. Casserius, ставшего впоследствии известным анатомом. За последним следовал фламандский доктор van der Spieghel, его друг Vesling и ученик последнего Molinetti [10]. В 1627 г. J. Casserius [16] подтвердил открытие В. Eustachius, опубликовал иллюстрации надпочечных желез и назвал их «почечные тельца, лежащие на или над почками». Фактически, его изображения надпочечников были первыми, т.к. гравюры В. Eustachius увидели свет, как указано выше, лишь через 140 лет. Также им впервые были приведены изображения и описание сосудов надпочечников. Правда, неизвестно, был ли J. Casserius знаком с трудами В. Eustachius.

В этот же период А. Spieghelius [17], повторив описание формы и топографии надпочечников, указал, что они получают иннервацию от ветвей желудочного сплетения, реберных нервов; паренхима их по консистенции отличается от почечной, а предназначение желез состоит в заполнении пространства между почками, диафрагмой и желудком. Еще один представитель падуанской анатомической школы J. Vesling [18], известный исследователь, популярный лектор после смерти А. Spieghelius продолжил занятия анатомией, в частности, изучение надпочечников. В своих трудах он описал сосуды и нервы, варианты окраски, приближающиеся к жировой ткани, иногда определяемые маленькие полости в железах. Относительно функции этих образо-

ваний он высказался довольно скромно и пессимистически предположил, что в ближайшем будущем она вряд ли будет выяснена. Хотя он рассматривал ее как секреторную, возможно, сходную с функциями почек.

Уроженец Мальме С. Bartholin [19], который обучался в Падуе, считал, что надпочечник является полым органом и заполнен «черной желчью». Соответственно он назвал надпочечники «желчными капсулами». Следует отметить одну деталь. В то время еще не было известно о существовании коркового и мозгового вещества надпочечников. Последнее после смерти человека обычно быстро подвергается ишемическому некрозу и превращается в темно-бурую зернистую полужидкую массу, особенно если вскрытие производилось не сразу, а через некоторое время. Поэтому С. Bartholin, наблюдая при вскрытии подобную картину, и сделал такой вывод о строении желез. Ему также принадлежит интересная мысль, что те или иные повреждения надпочечника могут явиться причиной развития заболеваний. Эта идея получила развитие и подтверждение через 200 лет. С. Bartholin также известен как основатель династии, возглавлявшей Университет в Копенгагене, которым на протяжении 100 лет руководили он, его сын и внук. Его сын Thomas оставил прекрасные описания лимфатических сосудов; а внук впервые описал Бартолиневы железы [10]. Утверждение, что надпочечник является полым органом, породило новую дискуссию. J. Riolan Jr. [20], известный как жесткий противник учения Гарвея о кровообращении, утверждал, что надпочечник не может быть полым, т.к. в нем «из-за его размеров не поместилась бы самая маленькая горошина». Ему принадлежит описание надпочечников у новорожденных, которые оказались больших размеров, чем у взрослых. Он же в 1665 г. предложил называть их «надпочечными железами» [8]. А. Molinetti [21] выполнил детальное описание надпочечных желез, сравнив их треугольную форму со шляпой епископа. Значительное внимание было уделено их иннервации. Он отмечал, что железы получают большое количество чувствительных нервов от мезентериального сплетения. Что касается их функций, автор скептически отозвался о возможности их экскреторной деятельности.

В середине XVII ст. английский врач Т. Warton [7, 22] потеснил с передовых пози-

ций представителей итальянской школы, занимавшихся изучением надпочечников и других вновь открытых желез. В 1656 г. он на собственные средства опубликовал первую монографию «Adenographia ...» [22], посвященную детальному описанию желез человеческого тела. Последние разделялись на экскреторные и питательные. В их число были включены селезенка, панкреас, а все железы были дифференцированы с внутренними органами. Автор обсудил железы и их свойства в зависимости от топографии, выделив железы в грудной и брюшной полости, в голове, в репродуктивных органах. Он также открыл проток подчелюстной слюной железы, желеобразный вартонов студень в пуповине. Надпочечники получили название «почечные железы»; другим названием было «glandulae ad plexum». Т. Warton обратил внимание на выраженную связь надпочечников с нервными сплетениями и селезенкой и предположил, что из них надпочечные железы получают какую-то субстанцию, которая затем поступает в венозные сосуды желез и общую циркуляцию и имеет какое-то предназначение, т.е. это были первые, зачаточные предположения о концепции нейро-эндокринной системы, которые получили развитие и подтверждение лишь через два столетия. Т. Warton не был знаком с заболеваниями надпочечников, но предполагал, что их блокада может вызывать ослабление состояния нервной системы и снижение тонуса «фиброзных структур». Отдельно следует отметить его заслуги в описании щитовидной железы, которая обязана ему своим наименованием. Т. Warton большую часть своей научной и практической деятельности связал с лондонским госпиталем St Thomas. Здесь он самоотверженно трудился в 1657 г. во время эпидемии чумы, оказывая помощь больным и отказавшись покинуть Лондон.

В 1691 г. лейпцигский студент L. Welsch [23], сын известного анатома G. Welsch получил медицинскую степень за монографию о надпочечниках. Он также считал, что надпочечники являются полым органом, «способным вместить до 12 горошин», и снабжены лимфатическими сосудами. Вопреки мнению van den Cruyce он отвергал возможность, что они принимают лимфу, оттекающую от желудка. Он имел смелость впервые попробовать на вкус содержимое полости железы (мозговой зоны) и отмечал, что оно имеет кислый, вяжущий вкус. Благо-

даря L. Welsch в практику и литературу немецкоговорящих стран введено обозначение надпочечников как Nebenniere.

Существуют несколько определений термина «надпочечные железы», предложенные различными авторами, и сейчас даже затруднительно определить, кому принадлежит приоритет. Заслуживает упоминания имя J. Winslow [7, 24], который, как считают многие, был первым в этом ряду. Датчанин, изучавший анатомию в Париже, он в 1723 г. написал свою монографию «Exposition anatomique de la structure du corps humain» [24], посвященную философу Гельвецию, не на традиционной латыни, а на изящном французском языке. Он писал: «Наши предшественники называли эти образования «желчные капсулы», я считаю, что более подходящим названием будет «надпочечные железы». ... Они имеют форму петушиного гребня, содержат полость. Предшествующий термин не совсем соответствует, хотя содержащаяся в них жидкость сходна с желчью. Они (железы) относительно велики у плодов, и их размеры уменьшаются с возрастом. Эти два феномена заслуживают внимания».

Вторая половина XVI века со времен открытия надпочечных желез и почти все XVII столетие прошли под знаком изучения анатомии, топографии этих желез, создания многочисленных, порой противоречивых, концепций их функционального предназначения. Следующее, XVIII столетие сопровождалось некоторым ослаблением интереса к надпочечникам в связи с остающейся неясностью их роли и значения в процессах жизнедеятельности. Подобный пессимизм послужил основанием для проведения в 1719 г. предложенного Академией наук Франции конкурса на тему «Каково значение (функция) надпочечников?» Ни один из полученных ответов не удовлетворил специально утвержденную комиссию, и премия не была присуждена. Научный секретарь комиссии, 29-летний выдающийся философ, писатель, правовед Montesquie Charles Louis de Seconda пессимистически заключил: «...Возможно, с течением времени будет шанс выполнить то, что мы не смогли сделать (сегодня)» [25, 26].

Однако утверждать, что в XVIII веке не было никаких положительных сдвигов в изучении надпочечников, нет оснований. Профессор из Болоньи A. Valsalva [27] с помощью серии

Лекції

опытов на морских свинках, соколах, голубях, черепахах, крысах с использованием микроскопической техники установил наличие определенных взаимоотношений между половыми железами и надпочечниками. В частности, он описал выводной проток (?), соединявший левый надпочечник с левым яичником у женщин, и предполагал, что надпочечники продуцируют субстанцию, необходимую при оплодотворении и влияющую на либидо. Его наблюдения были опубликованы в интересной эпистолярной форме его учеником G. Morgagni [28] в 1740 г. Последний в своих трудах подверг критике ряд теорий о функциях надпочечников. В частности, он отрицал мнение, что надпочечники являются лимфатическими железами и служат резервуаром лимфы. Критически сдержанно он отнесся к взглядам своего учителя о значении надпочечников для оплодотворения, отметив такую деталь, что они значительно увеличены у новорожденных, когда вопрос оплодотворения не стоит. Следует отметить, что до A. Valsalva анатом M. Severinus [2] описал подобный проток между левым надпочечником и придатком яичка у мужчин, но эта работа осталась незамеченной. Однако, A. von Haller [29], автор 7-томного Руководства по физиологии на основании исследований последующих лет констатировал отсутствие анатомических связей надпочечников с половыми органами.

Развитию правильных представлений о надпочечниках длительно мешало мнение, что они являются полостными органами и выполняют какие-то пассивные функции. В 1805 г. французский натуралист и зоолог V. Cuvier [30] впервые продемонстрировал, что надпочечные железы имеют солидную структуру и состоят из морфологически различных частей — внутренней (центральной) и наружной, а позднее, в 1832 г. J. Meckel [31] отметил, что обнаруживаемые в них полости являются следствием каких-то посмертных изменений. Термины «корковое и мозговое вещество (слой) надпочечников» были предложены в 1836 г. N. Nagel [32]. В том же году E. Home [33], ученик выдающегося английского хирурга J. Hunter, создателя знаменитого музея хирургических препаратов, высказал предположение, что надпочечники «являются резервуаром, в котором хранятся какие-то вещества до тех пор, пока они не потребуются».

С развитием микроскопической техники были получены более точные сведения о тонкой структуре надпочечников. Шведский анатом и физиолог A. von Kölliker [34] в 1852 г. описал микроскопическое строение наружной корковой части и внутренней мозговой и существующие между ними различия — не только анатомические, но и функциональные, как он предполагал. Он же высказал предположение о принадлежности надпочечников к нервной системе и продемонстрировал, что сначала формируется корковая порция желез, а затем происходит инвазия в них элементов симпатической нервной системы. Несколько раньше, в 1840 г., английский хирург G. Gulliver [7] детально описал микроскопическую структуру надпочечников и обнаружил в них какие-то «сферические образования». Более существенным явилось его предположение, что «эти железы выделяют в ток крови вещества, имеющие специальное предназначение, и их исследование представляет несомненный интерес». Надпочечниковые вены он рассматривал как выводные протоки. Тогда же, в 1841 г., F. Henle [35] предложил классифицировать известные железы по наличию или отсутствию выводного протока. В 1846 г. шотландский анатом J. Goodsir [36] высказал предположение, что надпочечники, тимус и селезенка имеют общий эмбриональный «зачаток из бластодермы», и их функции, очевидно, являются идентичными. Они вырабатывают какие-то субстанции, которые поступают в ток крови, т.е. было высказано еще одно предположение о возможной внутрисекреторной функции этих органов. Фактически все эти предположения продолжали сложившиеся еще в XVII столетии достаточно путанные представления о роли и функциях надпочечников в человеческом организме. Так, J. Senac предполагал, что надпочечники продуцируют зародышевый меконий; J. Von Hellmont — «сок», предупреждающий развитие почечных конкрементов; G. Morgani считал, что они дренируют лимфу, оттекающую от кишечника [12].

Собранные к середине XIX столетия многочисленные сведения о надпочечниках, как и об остальных железах, явились фундаментом для формирования нового направления в естественных науках — эндокринологии. В качестве основных предпосылок для подобного события можно выделить труды С. Bernard, сформулировавшего основные положения учения о внутрен-

ней секреции, Т. Addison — о жизненно важной, определяющей роли надпочечников для функционирования человеческого организма, Ch. Brown-Sequard, который подтвердил значение надпочечных желез для поддержания существования организма. Предположения, что известные на протяжении многих десятилетий и даже столетий железы — щитовидная, надпочечники, половые — вырабатывают какие-то субстанции, влияющие на те или иные функции организма, были известны, также как и их морфологическая структура. С. Bernard [26] систематизировал их, ориентировочно определил механизмы продукции и вызываемые ими физиологические и патологические эффекты. Он впервые предложил термин «внутренняя секреция», и непосредственно занимался изучением экстрактов из щитовидной железы и надпочечников. Т. Addison [37] в своей исторической монографии «On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules» (1856) отчетливо продемонстрировал, что разрушение надпочечных желез является несовместимым с жизнью. Основополагающая значимость исследований Т. Addison прекрасно подтверждается высказыванием Н. Shumacker [38]: «Движущей силой современных исследований и первым серьезным вкладом в представления о физиологии надпочечников после трех веков непродуктивных спекуляций явились работы Т. Аддисона». Выдающийся французский исследователь Ch. Brown-Sequard [39] в том же году подтвердил этот факт, показав, что удаление обоих надпочечников приводит к смерти экспериментальных животных в течение короткого времени, т.е. четко доказал жизненно важную функцию надпочечников. Интересно, что в том же журнале, где была напечатана статья Ch. Brown-Sequard, появилась работа E. Vulpien [40]. В ней автор описал появление интенсивной изумрудно-зеленой окраски мозговой части надпочечника при обработке ее перхлоратом железа. Аналогичная реакция имела место в крови из центральной вены надпочечника, но она не наблюдалась нигде в других органах. Он подчеркнул, что «субстанция», окрашиваемая подобным образом, определяет очевидно функцию надпочечников, т.е. фактически открыл наличие адреналина в надпочечниках и оттекающей от них крови.

Появление работ указанных авторов вызвало оживленную дискуссию в медицинском мире

того времени. Обсуждались вопросы природы болезни Аддисона от полного признания ее существования до отрицания и неправомерности выделения этой патологии. С новой силой вспыхнули дебаты о сущности функции надпочечных и других желез. Во второй половине XIX столетия сохранялись теории, признающие их дезинтоксикационную роль в организме. Параллельно высказывались мнения о «нервных путях» воздействия надпочечников на процессы жизнедеятельности, благо последние находились в тесном контакте с многочисленными нервными структурами брюшинного пространства. И, наконец, существовали предположения (кстати, наиболее ранние) о выработке надпочечниками каких-то активных веществ, которые поступая в кровь, вызывают определенные эффекты.

Эти взгляды начали упорядочиваться после опубликования работ о положительных результатах применения экстрактов из надпочечников или высушенных желез при болезни Аддисона. Более отчетливо высказывались мнения о существовании каких-то веществ, которые обеспечивают поддержание жизни адреналэктомированных животных в эксперименте или больных болезнью Аддисона. Данные исследования не только имели прикладной характер, но явились основой для изучения физиологии эндокринных желез и вплотную подводили к представлениям о тонких механизмах их функционирования, продуктах секреции — гормонах и путях их воздействия на процессы жизнедеятельности человеческого организма. Пионерами этого направления явились английский врач G. Oliver и профессор-физиолог E. Sharpey-Schaefer [41, 42], которые обнаружили тонизирующий мышечный и вазоконстрикторный эффекты водной вытяжки из надпочечников и считали, что подобный экстракт оказывает аналогичное воздействие на другие органы. Фактически это был первый шаг к открытию гормонов надпочечников, а найденное соединение получило название «адреналин». Вскоре после их сообщений, в 1897 г. профессор фармакологии J. Abel [43] и его ассистент A. Crawford из Университета Дж. Хопкинса в Балтиморе получили его в чистом виде и назвали «норадреналин» [43]. Несколько раньше, в 1896 г., аналогичные исследования с идентичными результатами были проведены польскими исследователями N. Sybulski и L. Szymonowicz [44].

Вышеназванные и ряд других ученых работали с цельными вытяжками из надпочечников и фиксировали один из эффектов экстракта из мозговой ткани – адреналина в поддержании тонуса сосудов и других органов. Им еще не было известно о содержании в этих вытяжках адренокортикальных гормонов, являющихся жизненно необходимыми. Оказалось, что жизнь подопытных животных после адреналэктомии удавалось сохранить лишь при оставлении интактных участков ткани коры надпочечников даже после удаления медуллярной части [26, 45].

Профессору E. Sharpey-Schaefer [42] принадлежит особая заслуга в развитии доктрины внутренней секреции, общие контуры которой были намечены работами С. Bernard сорока годами ранее. Многие ученые были склонны рассматривать его работы как зарождение «новой физиологии», где вопросам «химической регуляции» жизнедеятельности отводилась не меньшая роль, чем нервной [46]. Фактически были созданы представления о наличии нейрогуморальной, или нейроэндокринной системы в организме. Туманные представления исследователей прошлых лет о продукции «беспротоковыми железами» каких-то субстанций, влияющих на функции других органов и систем, приобрели зримые контуры учения о внутренней секреции и его основных элементах – гормонах.

A. Hartman и K. Brownell [47] в монографии «The Adrenal Gland» (1949) выделяют три основных этапа изучения физиологии надпочечников после опубликования работ Т. Addison. Первый начинался в 1855 г. непосредственно после появления его исторической монографии и может быть назван эпохой Аддисона. Отсчет второго периода ведется с открытия прессорного эффекта адреналина в 1894 г., и он может быть назван эпохой адреналина. Третий начался с изучения роли коры надпочечников после публикации работы Т. Wheeler и S. Vincent в 1917 г. [45].

Начало XX столетия было отмечено дальнейшими успехами в изучении патофизиологии, секреторной и регуляторной деятельности надпочечных желез. Выдающийся американский физиолог W. Cannon [48], работавший в Гарварде, в 1929 г. впервые опубликовал концепцию гомеостаза и указал важную роль нейроэндокринной системы, в частности надпочечников, в обеспечении ее реализации. Он показал значение надпочечников в регуляции различных

видов метаболизма (белкового, углеводного, водно-электролитного), участие в таких реакциях организма, как гнев, боль, голод, жажда? и связь их с центрами гипоталамуса.

Выяснение жизненно важной роли надпочечников в организме подтолкнуло исследователей к поискам средств для поддержания их функции в случаях заболеваний или разрушения. Одна из первых попыток была предпринята в 1894 г. W. Osler [49] из Университета Дж. Хопкинса (США). Он назначал для перорального приема глицериновый экстракт из 50 свиных надпочечников девушке 21 года, страдавшей болезнью Аддисона; однако результат отсутствовал, и больная умерла. В том же году он сообщил [50] о лечении еще 6 подобных больных с переменным успехом, используя различные способы приготовления экстрактов. Эти данные привлекли внимание многих исследователей. F. Kinnicutt в 1897 г. [51] собрал сведения из 36 источников за предшествующие 5 лет, в которых сообщалось о лечении болезни Аддисона экстрактами из надпочечных желез. Из 48 описанных больных в 28 случаях наблюдалось улучшение.

После достаточно длительного перерыва, связанного с тем, что в предшествующие годы большинство исследователей занимались изучением адреналина, в 1920-е гг. появились сообщения из нескольких лабораторий об успешном применении экстрактов коры надпочечников, способствующих сохранению жизни адреналэктомированных животных. В частности, M. Rogoff и G. Stewart (1927) [52] получили хорошие результаты при работе с экстрактами на основе глицерола и физиологического раствора. Их эффективность, как и предыдущих, была ограничена из-за недостаточной очистки, в частности, высокой примеси адреналина. J. Pffifner и W. Swingle [53] предложили методику получения адренокортикального экстракта, который обеспечивал сохранение жизни адреналэктомированным кошкам. Особо следует отметить исследования F. Hartman и соавторов [54]. Они разработали новый способ приготовления очищенных экстрактов с минимальным содержанием адреналина, пригодных для парентерального введения, и продемонстрировали их высокую эффективность в эксперименте. В 1930 г. авторы этого препарата, названного «кортином», успешно использовали его в клинике для купирования аддисонического криза и планового лечения болезни Аддисона.

Профессор клиники Мэйо, химик E. Kendall и его исследовательская группа 15 мая 1934 г. на заседании Исследовательского клуба в клинике Мэйо сообщили о получении кристаллической формы адренокортикального экстракта. По характеру действия он был аналогичен кортину F. Hartman и получил то же название. К 1936 г. E. Kendall с сотрудниками [55] выделили из экстрактов коры надпочечников 22 соединения, среди которых 5 были биологически активными. Они были обозначены A, B, C, D, E. Соединение E в 1939 г. получило название «кортизон». В последующем совместно с P. Hench [56] они детально изучили его химические, лечебные свойства и с успехом применили для лечения ревматоидного артрита. Параллельно и независимо A. Grollman [57] также получил кристаллическую форму адренокортикального экстракта с аналогичными свойствами. Швейцарские исследователи T. Reichstein и J. von Euw в 1936-1938 гг. [58] выделили из кристаллического экстракта надпочечников, полученного по собственной методике, еще 7 соединений (F, H, J и т.д.), в числе которых были дезоксикортикостерон (соединение Q) и затем дезоксикортикостерон-ацетат, который позднее они синтезировали.

В 1945 г. E. Kendall осуществил синтез кортизона, а фармацевтическая фирма Мерк наладила его промышленное изготовление. Первые 9,0 г препарата стоили примерно 14 млн долларов. В будущем этому препарату и ряду его родственных соединений была уготована выдающаяся роль в клинической медицине в качестве мощных средств для лечения многих заболеваний, в том числе надпочечниковой недостаточности [59]. В 1950 г. E. Kendall, P. Hench и T. Reichstein была присуждена Нобелевская премия за достижения в исследовании гормонов коры надпочечников. Следует отметить, что E. Kendall разделил свою часть Нобелевской премии с сотрудниками своей лаборатории.

В 1952 г. S. Simpson и J. Tait [60] обнаружили в оттекающей от надпочечников крови натрий-задерживающий фактор, который назвали «электрокортин». Они изучили его структуру, а годом позже он был синтезирован Schmidlin и соавт. [61]. Это был альдостерон. Открытие стало возможным благодаря предшествующим исследованиям минерального обмена при болезни Аддисона, выполненным R. Loeb [61-63].

Исключительная роль в развитии представлений о регуляции функций надпочечников и эндокринной системы в целом принадлежит профессору анатомии Колумбийского университета (США) P. Smith [61, 64]. Будучи талантливым экспериментатором, он виртуозно выполнял такую тонкую операцию, как удаление передней доли гипофиза. Еще в 1920-е гг. он установил, что вмешательство тормозило развитие коры надпочечников вплоть до атрофии, и высказал предположение, что это было результатом действия какого-то гипофизарного гормона. При подсадке взвеси ткани передней доли гипофиза это явление удавалось предупреждать. Аналогичные изменения были обнаружены в щитовидной, паращитовидных железах и гонадах с развитием клинических проявлений недостаточности этих желез. Длительное введение взвесей из ткани передней доли гипофиза вызывало гиперплазию надпочечников. Наоборот, подсадки ткани соответствующих периферических желез вызывали атрофию гипофиза. Таким образом были заложены основы изучения гипофизарно-надпочечниковых, — гонадных, — тиреоидных взаимоотношений, которые в последующие годы привели к получению и выяснению роли тропных гормонов гипофиза, оформились в виде известных механизмов обратной связи деятельности этих желез и пр. [64, 65]. Были предприняты поиски ответа на вопрос, какие именно составные части гипофизарных экстрактов оказывали воздействие на надпочечники и другие железы. В 1933 г. J. Collip и соавторы [66] в Торонто получили неочищенный экстракт из гипофиза, который обладал адренокортикотропным действием. Однако прошло еще 10 лет, прежде чем из гипофизов овец гормон был получен в чистом виде и синтезирован группой исследователей из Калифорнии во главе с Choh Li [67]. Независимо от них группа G. Sayers [68] из Йельского университета получила АКТИГ из гипофизов свиней.

Открытие адренокортикотропного гормона и ряда аналогичных гормонов, взаимодействующих с соответствующими периферическими железами (тиреотропного, гонадотропного), способствовало еще в 1930-е годы формированию представлений о гипофизе как «дирижере эндокринного оркестра» — термин предложен W. Langdon-Brown. Однако эти взаимоотношения, как оказалось, не исчерпывались дву-

мя участниками: гипофиз — периферическая железа. Третьим участником в этой иерархии явился гипоталамус, где продуцируются соответствующие рилизинг-гормоны, поступающие в гипофиз и стимулирующие продукцию тропных гормонов. Для надпочечников эта цепочка выглядит так: кортикотропин-рилизинг гормон (CRH) — АКТГ — кортикостероиды. Выяснение закономерностей секреции гормонов в рамках подобного «симбиоза» позволило открыть и изучить механизмы обратной связи внутри гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и других. Всеми этими вопросами на протяжении нескольких десятилетий занимались и продолжают заниматься многочисленные лаборатории и коллективы исследователей. В двухтомной монографии J. Meites, B. Donovan, S. McCann «Pioneers Neuroendocrinology» (1975, 1978) представлены сведения о 50 подобных исследовательских группах и отдельных ученых. Нередко они одновременно получали идентичные данные и тогда возникали вопросы о приоритете, решение которых достигалось не всегда мирно и часто служило причиной антагонизма между отдельными учеными и коллективами. Примером могут служить взаимоотношения двух групп исследователей, руководимых R. Guillemin — французом по происхождению, работавшим в Университете Лойолы (Калифорния), и A. Schally — поляком из Университетской школы медицины (Нью-Орлеан). Они первыми в 1955 г. сообщили об идентификации кортикотропин-рилизинг гормона. В последующем оба работали в своих лабораториях над получением тиреотропин-рилизинг гормона, где преуспел и был первым A. Schally, соматостатина, где вперед вырвался R. Guillemin. Суммарно их научные достижения были отмечены Нобелевской премией в 1977 г. совместно с R. Yallov за изучение белковых гормонов мозга и разработку методов радиоиммунного определения гормонов.

Таким образом, сформировалась иерархическая концепция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (тиреоидной, гонадной) регуляции деятельности эндокринных желез. В последнее время получены данные об участии в работе этой системы коры головного мозга и некоторых других элементов центральной нервной системы. Наглядным клиническим подтверждением этих концепций явились исследования выдающегося американского хи-

рурга H. Cushing [69], который в 1912 г. описал характерный клинический плуригландулярный синдром, где доминирующей была надпочечниковая симптоматика, а в 1932 г. установил ее четкую связь с патологией гипофиза, в частности с базофильной аденомой.

В 1936 г. канадский физиолог австро-венгерского происхождения H. Selye [70, 71] опубликовал концепцию стресса, которая была сформулирована как «синдром ответа на повреждение как таковое», имеющий характер «триады»: увеличение и повышение активности коркового слоя надпочечников, уменьшение тимуса и лимфатических желез. Одним из основных этапных компонентов этой реакции он считал возбуждение гипоталамуса, который продуцирует вещество (кортикотропин-рилизинг гормон?), стимулирующее гипофиз к продукции АКТГ. Под влиянием последнего происходит усиленная продукция кортикостероидов, которые поступают в ток крови и оказывают соответствующее воздействие. В тесной связи с воздействием стресса автор сформулировал понятие об общем адаптационном синдроме, который определяется как «физиологический механизм, повышающий сопротивление по отношению к повреждающему фактору как таковому». Он включает три стадии: мобилизация адаптационных возможностей организма (стадия тревоги), стадия резистентности — сбалансированное расходование адаптационных резервов. Если запасы их оказываются недостаточными, наступает стадия истощения. В развитии общего адаптационного синдрома нейроэндокринной системе отводится ведущая роль, в первую очередь надпочечникам.

Одним из крупнейших достижений в изучении надпочечных желез следует считать открытие зональной структуры коркового вещества и изучение функционального предназначения клеток различных его слоев. Еще в 1866 г. J. Arnold [72] впервые описал в коре надпочечников наличие трех слоев клеток, различающихся по морфологическим характеристикам. Они получили названия, начиная с наружной, клубочкового, пучкового и сетчатого слоев. В течение последующих почти восьмидесяти лет изучение этого феномена носило анатомическую направленность. Синтез и исследование механизмов действия различных групп гормонов коры надпочечников позволили установить, что они раздельно секретируются клетками раз-

личных зон. Работами многочисленных лабораторий было установлено, что клетки наружной, клубочковой зоны, составляющей примерно 5-7% массы коркового вещества, продуцируют минералокортикоид альдостерон. В наиболее крупной (70-75%) средней, пучковой зоне вырабатываются глюкокортикоиды, в основном кортизол, и андрогены; во внутренней, сетчатой зоне (15-20%) — андрогены и частично глюкокортикоиды.

Интенсивное изучение гормонопродуцирующей активности надпочечников позволило установить еще одну чрезвычайно важную закономерность их участия в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в целом. Успехи в этой области наблюдаются в основном во второй половине XX столетия. Фундаментальные разработки в течение ряда лет были выполнены в лаборатории Mount Sinai School of Medicine в Нью-Йорке под руководством Dorothy T. Krieger [73] и в ряде других центров. Универсальные положения учения о биологических ритмах жизнедеятельности человеческого организма оказались применимы к деятельности коры надпочечников и всей системы в целом. Установлено, что их деятельность подчинена определенным циркадным ритмам. В нормальных условиях наибольшая активность приходится на утренние часы с постепенным снижением в дневные и вечерние. Секретия кортикостероидов, хотя и подчиняется указанной закономерности, происходит не равномерно, а периодически перемежается отдельными «всплесками» — выбросами повышенного количества гормонов. Ритмы секретии кортикостероидов синхронизированы с аналогичными ритмами продукции АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона. В условиях патологии, под влиянием некоторых фармакологических средств эти ритмы нарушаются.

Последние несколько десятилетий [74-78] сопровождалось углубленными исследованиями тонких механизмов деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в том числе на молекулярном и генетическом уровнях. В частности, достигнуты значительные успехи в изучении вопросов нейроэндокринного контроля системы, циркадных ритмов, иммунно-эндокринных взаимоотношений, механизмов обратной связи и др. Например, можно указать, что в коллективной монографии

M. Bronstein (ed.) «Cushing's syndrome» (2011) в разделе «Физиология и патология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы» содержатся ссылки на результаты исследований 179 авторов, занимавшихся этими проблемами в течение последнего времени.

Результаты изучения роли надпочечных желез в организме, их физиологии и патофизиологии, гормонов, механизмов их действия, регуляции секретии будут, безусловно, неполными без освещения исследований отечественных ученых — В.В. Подвысоцкого, А.В. Репрева, А.А. Богомольца, В.П. Комиссаренко, Н.Б. Медведевой, Н.А. Юдина, Е.А. Васюковой, В.Г. Баранова и др., что будет содержанием следующего сообщения.

Во второй половине XX — начале XXI ст. были с максимальной полнотой сформулированы современные представления о надпочечных железах: их морфо-функциональные характеристики, особенности гормональной секретии и виды продуцируемых гормонов, роль в процессах нейрогормональной регуляции и жизнеобеспечения почти всех процессов, протекающих в человеческом организме. На этой основе достигнуты большие успехи в изучении и реализации практических подходов к различным формам адренальной патологии: выяснен патогенез известных и открыт ряд новых заболеваний надпочечников, разработаны современные схемы диагностики, предложены эффективные методы лечения, но это уже совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Buckley T. In: The Iliad: Bohn, 1851:389-90.
2. Papadakis M, Manios A, Schoretsanitis G, Trompoukis C. Landmarks in the history of adrenal surgery. *HORMONES* 2016, 15(1):136-41.
3. Wenham GJ. The Book of Leviticus. Michigan: Wm. B. Eerdmans Publishing, 1973:376.
4. Greenblatt R. Search the Scriptures. Philadelphia: J.P. Lippincott, 1977:45-8.
5. Kühn C. Claudii Galeni Opera Omnia. Leipzig: Knobloch, 1821:779.
6. Goss C. An anatomy of veins and arteries by Galen of Pergamon. *Anatomical Records*. 1961 Dec;141(4):355-66.
7. Rolleston H. The endocrine organs in the health and disease. Oxford: Oxford University Press, 1936:521.
8. Carmichael SW. The history of the adrenal medulla. *Rev Neurosci*. 1989 Jan-Mar;2(2):83-100.
9. Eustachius B. Opuscula anatomica de renum structura, efficio et administratone, Vicentius Luchinus, Ch. VI. Venice: 1564.
10. Lenard A. The history of research of the adrenals 1563-1900. *J History Med Allied*. 1951;6:496-505.
11. Lancisius J, Gonzague F. Tabulae anatomicae clarissimi viri Bartolomaei Eustachii quas a tenebris tandem vindicatas. Rome: 1714.
12. Leoutsakos B, Leoutstakos A. The adrenal glands: a brief historical perspective. *Hormones*. 2008;7(4):334-6.

Лекції

13. Piccolomini A. Anatomical praelectiones explicantes mirificam corporis humani fabricam. Rome: B. Bonfadinus, 1568.
14. DuLaurens A. Historia anatomica humani corporis et singularum eius partium multis controversijs observationibus illustrata. Paris: M. Orry, 1640.
15. Riolan J. Opera Omnia. Paris: Ex officina Plantiniana, 1610.
16. Casserius J. Tabulae Anatomice LXXXVIII. Venice: Deuchinus, 1627.
17. Spiedhel van de A. Die humani corporis fabrica libri tabulis aeri incisus exomati. Opus post humanum. Venice: 1627.
18. Vesling J. Syntagma Anatomicum. Padova: P. Frambottos, 1651.
19. Bartholin C. Institutiones anatomicae corporis humani utriusque sexus historiam a declaratione exhibentes. Leyden: Gossleria, 1632.
20. Riolan J. Antropographia. Ex propriis et novis observationibus collecta concinnata. Paris: 1625.
21. Molinetti A. Dissertationes anatomico-pathologicae quibus humani corporis partes accuratissime describuntur morbi quae singulas divexantes explicantur. Venice: P. Ballconius, 1675.
22. Wharton T. Adenographia: sive Glandularum Totius Corporis Descriptio. London: Typis J.G. Impensis Authoris, 1656.
23. Welsch C. Examen renum succenturiatorum de corpore humaniano. Lipsicz: 1691.
24. Winslow J. Exposition anatomique de la structure du corps humaniano. Paris: G Desprez a. J Desessatz, 1723.
25. Gallia J. Notice sur les glandes surrenales, suivie d'un discours prononce sur le meme sujet de Montesquieu en 1718. Ann Clin Med De Montpellier. 1819.
26. Biedel A. The internal secretory organs: their physiology and pathology. New York: W Wood, 1913:446.
27. Valsalva A. Opera Dissertatio Anatomica tertia. Venetiis: F. Pitteri, 1740.
28. Morgagni J. Epistularum anatomicarum 22 ad scripta pertinentium celeberrimi viri. A M Valsalva. Venice: 1740.
29. von Haller A. Elementa physiologiae corporis humani. Bernae: sumptibus Societatis Typographicae, 1765.
30. Cuvier G. Lecons sur Anatomie comparee. Paris: Baudouin Imprimeur de l'Institut, 1805.
31. Meckel J. Handbook of General Descriptive Anatomy and Pathological Anatomy. Leipzig: 1832.
32. Nagel N. Über die Structur der Nebennieren. Muller Arch (Anat Physiol Wiss Med). 1836:365-83.
33. Home E. Lectures on comparative anatomy. London: Longman Res Home. Brown a. Green. 1828;5:259.
34. Kölliker A. Handbuch der Braunschweig Gewebelehre der Menschen. Leipzig: Engelmann, 1852.
35. Henle F. Allgemeine Anatomie des Menschen. Leipzig: 1841.
36. Goodsir J. On the supra-renal, thymus and thyroid bodies. Philosoph Transact Royal Soc. 1846;136:633-41.
37. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. London: S. Highley, 1855:39.
38. Shumacker H. The early history of the adrenal glands. Bull Inst Hist Med. 1936;4:39-46.
39. Brown-Sequard Ch. Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. CR Acad Sci Paris. 1856;43:422-5.
40. Vulpian E. Note sur quelques reactions propres à la substance des capsules surrenales. CR Acad Sci Paris. 1856;43:663-5.
41. Schaefer A. The hormones which are contained in animal extracts: their physiological effects. Pharm J. 1907;79:670-4.
42. Schaefer E. Oliver-Shurpey Lectures on the present condition of our knowledge regarding functions of the suprarenal capsules. Br Med J. 1908;2:1281.
43. Abel J Crawford A. On the blood-pressure raising constituent of the suprarenal capsule. John Hopkins Bull. 1897;8:151-7.
44. Szymonowicz L, Cybulski N. Die Function der Nebenniere. Pfluger's Arch. Ges. Physiol. 1896;64:97-164.
45. Wheeler T, Vincent S. The question as to the relative importance to life of cortex and medulla of the adrenal bodies. Trans Royal Soc Can. 1917;11:125-7.
46. Borell M. Setting the standards for a new science: Edward Schaefer and endocrinology. Med. History. 1978;22:282-90.
47. Hartman F, Brownell K. The adrenal gland. Philadelphia: Lea a. Febiger, 1949: 581.
48. Cannon W. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. New York London: D Appleton a. Co, 1922:338.
49. Osler W. Case of Addison disease — death during treatment with suprarenal extract. Bull John Hopkins Hosp. 1896;7:208-9.
50. Osler W. On six cases of Addison disease with the report of a case greatly benefited by the use of the suprarenal cortical extract. Int Med Magazine. 1896;5:3-11.
51. Kinnicut F. The therapeutics of the internal secretion. Am J Med. 1897;114:1-23.
52. Rogoff A, Steward G. The influence of adrenal extracts on the survival of adrenalectomized dogs. Science. 1927;66:327-8.
53. Pfiffner J, Swingle W. The preparation of the active extract of the suprarenal cortex. Anat Research. 1929;44:225-8.
54. Hartman F, Macarthur C, Hartman W. A substance which prolongs the life of the adrenalectomized cats. Proc Soc Exper Biol Med. 1927;25:69-70.
55. Kendall E, Mason H, Myers C. A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. J Biol Chem. 1936;114:613-31.
56. Hench P, Slocumb C, Kendall E. The effect of adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) on the acute phase of rheumatic fever. Proc Mayo Clin. 1949;24:277-97.
57. Grollman A. Physiological and chemical studies of the adrenal cortical hormone. Symp Quant Biol. 1937;5:313-22.
58. Reichstein T, Euw J. Über Bestandteile der Nebennierenrinde: Isolierung der Substanzen Q (desoxycorticosterone) und R sowie weitere Stoffe. Helv Chim Acta. 1938;21:1197-210.
59. Saenger A. Discovery of the wonder drug: From caves to cortisone. Clin Chem. 2010;8:1349-50.
60. Simpson S, Tait J. Recent progress in method of isolation, chemistry and physiology of aldosterone. Recent Progr Hormone Res. 1955;11:183-210.
61. Thorn G. The adrenal cortex 1. Historical aspects. II. Clinical consideration. John Hopkins Med J. 1968;123:49-77.
62. Loeb R. The effect of sodium chloride on the treatment of a patient with Addison's disease. Proc Soc Exper Biol Med. 1933;30:808-12.
63. Harrop J. The influence of the adrenal cortex upon the distribution of body water. Bull Johns Hopkins Hosp. 1936;59:11-24.
64. Smith P. General physiology of the anterior hypophysis. JAMA. 1935;104:548-53.
65. Smith P. Hypophysectomy and replacement therapy in the rat. Am J Anat. 1930; 45:205-74.
66. Collip J, Anderson E, Thompson D. The adrenotropic hormone of the anterior pituitary lobe. Lancet. 1933;2:347-8.
67. Li Chon Hao, Simpson M. Adrenocorticotrophic hormone. J Biol Chem. 1943; 149:413-24.
68. Sayers G, White A, Long C. Preparation and properties of pituitary adrenocorticotrophic hormone. J Biol Chem. 1943;149:425-36.
69. Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism). Bull John Hopkins Hosp. 1932;50:137-95.
70. Selye H. Stress syndrome. A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature. 1936;138(3479):32.
71. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J Clin Endocrinol Metab. 1946;6:117-230.
72. Arnold J. Einbeitrag zu der feineren structure und dem chemismus der nebennieren. Virchows Arch Pathol Anat Physiol. 1866;39:64-117.
73. Krieger D. Factors influencing the circadian periodicity of ACTH and corticosteroids. Med Clin North Am. 1978;62:251-9.
74. Keller-Wood M, Dallman M. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocr Rev. 1984;5:1-84.
75. Winter J. Adrenal cortex. London: Butterworth a Co, 1985:283.
76. Chrousos G. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotrophin releasing hormone perspective. Endocr Metab Clin North Am. 1992;21:833-58.
77. Sawchenko P, Li H, Ericsson A. Circuit and mechanisms governing hypothalamic response to stress: a tale of new paradigms. Prog Brain Res. 2000;122: 61-78.
78. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. Dialogues in clinical neuroscience. 2006;8(4):383-95.

(Надійшла до редакції 12.04.2018 р.)