

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2014

ТОМ 19, № 2
VOLUME 19, No. 2

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2014
© Медкнига, 2014

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2014

Том 19, №2

Volume 19, No. 2

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
State Institution «V.P. Komisarenko 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

Фахова реєстрація у ВАК України: Постанова № 1-05/3 від 08.07.2009

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]

ЄФІМОВ А.С. [заступник головного редактора з клінічної ендокринології]

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

Богданова Т.І., Боднар П.М., Большова О.В., Гульчій М.В., Караченцев Ю.І., Кваченюк А.М., Коваленко А.Є.,

Ковзун О.І., Корпачов В.В., Кравченко В.І., Ларін О.С., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Марков В.В.,

Науменко В.Г., Олійник В.А., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Соколова Л.К.

ТАРАСЕНКО Л.В. [відповідальний секретар]

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),

Кирилюк М.Л. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Нагатакі Ш. (Японія), Павлюк П.М. (Київ),

Селіванова К.Ф. (Сімферополь), Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Томас Дж. (Велика Британія),

Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Ямашіта С. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

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

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

E-mail: iem_admi@bigmir.net

Повнотекстова версія журналу представлена 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

Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 12.05.2014 (протокол №8)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації.

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: ПП 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 (066) 753-81-78, (067)-847-85-05

Адреса: вул. Сирецька, 31, м. Київ, 04073, Україна

Тел./факс: (044) 485-15-86

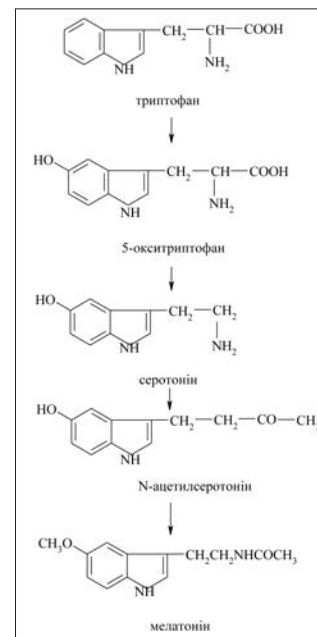
Підписано до друку 19.06.2014. Наклад 4000 прим.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2014

© Медкнига, 2014

На обкладинці:

Схема біосинтезу мелатоніну



Діаліпон® Турбо

МЕГЛЮМІНОВА СІЛЬ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ

ЯКІСТЬ ВІДЧУТТЯ



Нова форма Діаліпону
для патогенетичного
лікування полінейропатії
різного генезу!*



- абсолютна зручність використання²
- уникнення водного навантаження у пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи²
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу¹
- безпечна меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти³

флакони
по 50 мл

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ДІАЛІПОН® ТУРБО

Склад: діюча речовина: thioctic acid; 1 мл розчину містить меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти 23,354 мг, що відповідає 12 мг альфа-ліпоєвої кислоти; допоміжні речовини: мегліонін, поліетиленгліколь 300 (макрогон 300), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01.

Клінічні характеристики.

Показання. Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії.

Протипоказання. Гіперчутливість до препарату або до одного з його компонентів; стани, які можуть призвести до лактоацидозу (серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм тощо); дитячий вік; вагітність та годування груддю.

Побічні реакції.

З боку нервової системи та органів чуття: дуже рідко можливі судороги, дитопія, зміна або порушення смакових відчуттів. З боку системи крові: геморагічне висипання (пурпура), тромбоцитопенія. **Алергічні реакції:** кропив'янка або екзема в місці ін'єкції, системні алергічні реакції, які можуть призвести до розвитку анафілактичного шоку.

Особливості застосування.

Під час застосування препарату Діаліпон® Турбо використовують світлозахисні чорні пакети, які одягають на флакон. При проведенні терапії препаратом Діаліпон® Турбо хворим на цукровий діабет необхідний регулярний контроль рівня глюкози в крові. В окремих випадках потрібно зменшити дозу цукрозаміняючих засобів, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. Під дією алкоголю знижується терапевтична активність альфа-ліпоєвої кислоти, тому слід утримуватися від вживання алкоголю під час лікування Діаліпоном® Турбо.

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ "Фармак".

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.

Для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. **Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**
Література: 1. Ziegler D., Nowak H., Kempfer P. et al. Treatment of symptomatic diabetic neuropathy with thioctic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21: 114-21. 2. Інструкція до препарату. 3. Rischmiller-Wilzen H. et al. D-200557/8500000223 - "Лексартен" - форми гліоксоевої кислоти - Корпінс В.В., Борщевская М.И., Фармакологія, 6/2005.

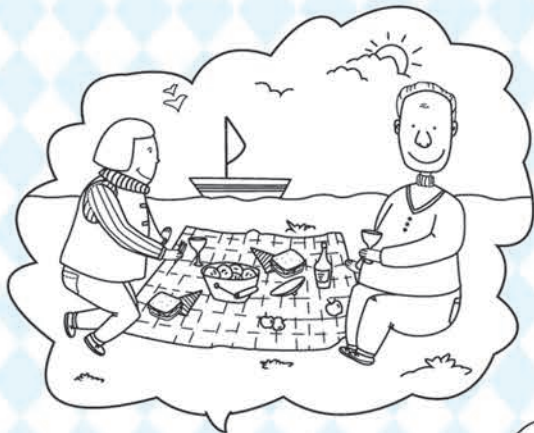


Україна, 04080,
м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
Тел.: (044) 531 9676, 239 1944
www.farmak.ua

Діапірид®

Розмалюй життя хворого
на діабет 2-го типу!

Фармак®



1 таблетка
1 раз на день



1 таблетка
1 раз на день



1 таблетка
1 раз на день



Склад: діюча речовина: glibepride; **Лікарська форма.** Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні засоби. Пероральні гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. **Клінічні характеристики. Показання.** інсулінонезалежний цукровий діабет II типу, якщо рівень цукру в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до компонентів препарату та до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів. Інсулінозалежний цукровий діабет I типу. Діабетичний кетоацидоз, діабетична кома. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік.

Дана інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників.

Р.п. МОЗ України: № UA/4784/01/01, № UA/4784/01/02, № UA/4784/01/03

ПАТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63, тел.: (044) 531-96-76. www.farmak.ua

Фармак®

ЗМІСТ/ TABLE OF CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 93 Стан стрес-залежних систем та рівень молекулярних ушкоджень у хворих на однобічний ендемічний вузловий колоїдний зоб
Г.І. Фальфушинська, Л.Л. Гнатишина, В.О. Шідловський, О.Б. Столяр
- 99 Маркери ендотеліальної дисфункції, функціонально-структурні зміни міокарда і тромбоцитів при кардіоваскулярній автономній нейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу
В.О. Сергієнко, В.Б. Сегін, Самір Ажмі, О.О. Сергієнко
- 106 Изучение ассоциации полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* у больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых
Т.М. Тихонова, С.А. Штандель
- 111 Показники жорсткості великих артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією залежно від типу цукрознижувальної терапії
К.О. Зуєв, В.І. Паньків, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Когут
- 119 Дослідження поширеності цукрового діабету, порушеної регуляції глюкози та антропометричні фактори ризику їх розвитку в мешканців літнього віку сільської місцевості України. Попередні дані
М.Д. Халангот, В.І. Кравченко, Ю.М. Писаренко, Н.В. Охріменко, Н.Г. Лерман, В.А. Ковтун
- 126 Інcidentalоми надниркових залоз: аспекти діагностики та вибору тактики ведення хворих
Л.А. Луценко, А.М. Кваченюк
- 130 Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія як спосіб доопераційної діагностики новоутворень надниркових залоз
О.І. Галузинська, А.М. Кваченюк, С.А. Радзієвський
- 134 Предикторы фиброобразования у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа
А.К. Журавлёва, Л.Р. Бобронникова

ORIGINAL PAPERS

- 93 The state of stress-responsive systems and level of molecular damage in patients with unilateral nodular colloid endemic goiter
H.I. Falfushynska, L.L. Gnatyshyna, V.O. Shidlovsky, O.B. Stoliar
- 99 Endothelial dysfunction markers, functional and structural changes in the myocardium and platelets of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy
V.A. Serhijenko, V.B. Segin, S. Ajmi, A.A. Serhijenko
- 106 Study of association of 49A/G polymorphism of gene *CTLA4* in patients with latent autoimmune diabetes of adults
T.M. Tykhonova, S.A. Shtandel
- 111 Stiffness of large arteries in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity and arterial hypertension depending on type of glucose lowering therapy
K.O. Zuyev, V.I. Pan'kiv, T.Yu. Yuzvenko, D.G. Kogut
- 119 Prevalence of Diabetes Mellitus, Impaired Glucose Regulation, and their anthropometric risk factors in elderly residents of rural Ukraine. Preliminary data
M.D. Khalangot, V.I. Kravchenko, Y.M. Pysarenko, N.V. Okhrimenko, N.G. Lerman, V.A. Kovtun
- 126 Adrenal gland incidentalomas: aspects of diagnosis and choice of patients' management strategy
L.A. Lutsenko, A.M. Kvachenyuk
- 130 Fine-needle aspiration biopsy as a method for preoperative diagnosis of adrenal tumors
O.I. Galuzynska, A.M. Kvacheniuk, S.A. Radzievsky
- 134 Predictors of fibrosis formation in patients with combined course of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus
A.K. Zhuravlyova, L.R. Bobronnikova

ЗМІСТ/ TABLE OF CONTENTS

ОГЛЯДИ

- 141 Профилактическая центральная диссекция
шеи при папиллярных тиреоидных
карциномах (обзор литературы и
собственные исследования)
А.Е. Коваленко, М.Ю. Болгов, П.П. Зинич, И.С. Супрун
- 149 Селен и щитовидная железа (обзор литературы
и данные собственных исследований)
О.А. Гончарова
- 156 Діабетична нейропатія. Роль
12/15-ліпоксигенази та метаболізму
арахідонової кислоти
Р.В. Ставнійчук, Т.М. Кучмеровська

167 **Новини**

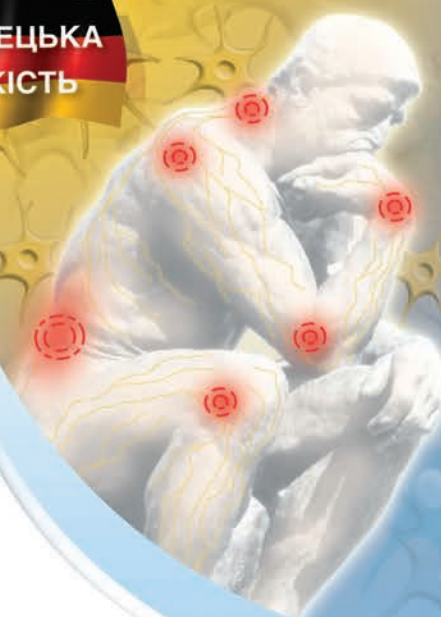
REVIEWS

- 141 Prophylactic central neck dissection in papillary
thyroid carcinomas (review of the literature and
own data)
A.Ye. Kovalenko, M.Yu. Bolgov, P.P. Zynych, I.S. Suprun
- 149 Selenium and thyroid gland (literature review and
data of own investigations)
O.A. Goncharova
- 156 Diabetic Neuropathy. The Role of 12/15-Lipoxygen-
ase and Arachidonic Acid Metabolism
R.V. Stavnichuk, T.M. Kuchmerovska
- 167 **News**

БЕНФОТІАМІН – це:

- **Унікальна жиророзчинна субстанція^{1,2}**, яка допомогла перемогти бері-бері в Японії
- **Революційна біодоступність^{1,2}** (у 8–10 разів вища, ніж у тіаміну, вільно долає гематоенцефалічний бар'єр)
- **Здатність накопичуватися в органах-мішенях та утворювати депо²** (нервова тканина, мозок, м'язи, печінка, нирки)
- **Виражені фармакологічні ефекти тіаміну²** (в 5–25 разів вищі, ніж у тіаміну) – знеболюючий, протизапальний, міорелаксуючий, прискорення проведення нервового імпульсу, покращення перфузії тканин.
- **Безпечність¹** – переносимість в 6 разів краща в порівнянні з водорозчинними формами тіаміну.
- **Якість та досвід³** – виробляється тільки на території Німеччини вже понад 15 років. З успіхом застосовується в 15 країнах світу.

НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ



УСВІДОМЛЕНИЙ ВИБІР ВІТАМІНОТЕРАПІЇ!

- ✓ неврити
- ✓ невралгії
- ✓ полінейропатії
- ✓ корінцевий синдром
- ✓ ретробульбарний неврит
- ✓ ураження лицьового нерва

МІЛЬГАМА®

БЕЗБОЛІСНА
ІН'ЄКЦІЯ,
ВСЬОГО 2 мл!



Р. С. № UA/8049/02/01

Р. С. № UA/8049/01/01

Мільгама® ін'єкції

Склад:

діючі речовини: 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг; ціанокобаламіну 500 мкг;
допоміжні речовини: лідокаїну гідрохлорид, бензиловий спирт, натрію поліфосфат, калію гексаціаноферат III, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Показання:

Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицьового нерва.

Побічні ефекти (скорочено):

Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В6 щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездужання, запаморочення, головного болю.

З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (шкірні висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість.

З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, вугрові висипання; вкрай рідко - генералізований екзfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк.

Мільгама® таблетки

Склад:

1 таблетка містить: бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг;
допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К 30, тальк, гліцериди парціальні високоланцюгові. **Покриття:** шелак, сахароза, кальцію карбонат (Е 170), тальк, акація, крохмаль кукурудзяний, титану діоксид (Е 171), кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон К 30, макрогол 6000, гліцерин 85 %, полісорбат 80, гліколевий віск.

Показання:

При неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів В1, В6.

Побічні ефекти:

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок; анафілаксія; кропив'янка.

З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж.

1. Малий В.Д. Бенфотіамін: вчора, сьогодні, завтра. Міжнародний неврологічний журнал. № 2 (6), 2006

2. Громова О.А., Гупало Е.М., А.А. Никонов. Клиническая фармакология тиамина и бенфотиамин: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия. Журнал «Трудный пациент». № 2-3, 2008

3. Miltgamma data files

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua



ДІАБЕТОН® MR 60 мг

Гліклазид MR 60 мг* Подільна таблетка

Контроль глюкози і захист від ускладнень^{1,2}



ADVANCE
ВІСЬМЬ ВІСЬМОТЬ АБО П'ЯТОСЬМ П'ЯТОСЬ ПИТЬ ТАЛИ АБО ДІАБЕТОН® МР 60 МГ СЕРВІЄР

- Середній досягнутий рівень HbA_{1c} 6,5%^{1,2}
- Знижує ризик мікро- та макросудинних ускладнень^{1,2}

Одноразово під час сніданку²

1. The ADVANCE Collaborative Group. Engl J Med. 2008; 358; 24: 2560-2572.

2. Інструкція для медичного застосування препарату.

*1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR по 30 мг. Таблетка Діабетон® MR 60 мг може бути розділена на рівні дози (згідно з інструкцією для медичного застосування препарату).

Склад: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; одна з допоміжних речовин лактоза. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакогруппа:** протидіабетичні засоби. Пероральні цукрознижувальні засоби за виключенням інсуліну. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09.

Показання: Цукровий діабет II типу, зниження та контроль глюкози в крові за неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла; поліпшення ускладнень цукрового діабету II типу; зниження ризику мікро- та макросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів із цукровим діабетом II типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гліклазиду або інших препаратів сульфонісечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату, інсулінозалежний цукровий діабет (I типу), діабетична кома та кома, діабетичний кетозидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність; лікування мікозозом; період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.* Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку усім пацієнтам, включаючи пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю легкого і помірного ступеня, проте пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR по 30 мг. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає розподілу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Пацієнтам групи ризику з виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Одноразове застосування з іншими протидіабетичними препаратами:** Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази та інсуліном.

Побічні реакції. Гіпоглікемія. З боку шлунково-кишкового тракту: біль в абдомінальній ділянці живота, нудота, блювання, диспепсія, діарея та залор. Дотримання рекомендацій щодо приймання препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідко спостерігаються наступні небажані ефекти: З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапулозна висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стивенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз). З боку системи крові та лімфатичної системи (виникають рідко): анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія. Зазначай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гелятобліндрної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гелатит (поодинокі випадки). У разі виникнення хронічної хвороби лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. **Реакції, характерні для класу препаратів сульфонісечовини:** випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гелатиту з регресією після відміни препаратів сульфонісечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю.

Передозування.* Під час виникнення симптомів тяжкої гіпоглікемії пацієнт потребує госпіталізації та внутрішньовенного введення глюкози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.* Пероральні цукрознижувальні препарати не слід застосовувати під час вагітності. Під час планування або встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних гіпоглікемічних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення гіпоглікемії у дитини.

Особливості застосування.* Гіпоглікемія може виникати під час застосування усіх препаратів сульфонісечовини у разі передозування, при нерівномірному харчуванні, доопитиванні і значній фізичній навантаженні та у пацієнтів з тяжкою нирковою та печінковою недостатністю. У деяких випадках пацієнти потребують госпіталізації та введення глюкози. Під час призначення Діабетон® MR 60 мг необхідно брати до уваги фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії.* Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). До складу препарату входить лактоза. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази застосовувати препарат слід з обережністю. Допомога речовина лактоза. **Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.*** Дані щодо впливу Діабетон® MR 60 мг на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами відсутні. Однак пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з різними механізмами, особливо на початку лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.* Ризик виникнення гіпоглікемії: Протипоказане одночасне застосування з мікозозом; не рекомендоване одночасне застосування з фанібутозоном та алкоголем. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати, β -блокатори, фуоназол, інгібітори АТФ, антагоністи H2-рецепторів, інгібітори МАО, сульфаніаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Ризик виникнення гіперглікемії. Не рекомендоване одночасне застосування з даназолом. Комбінації, що потребують обережності: хлорформазин під час застосування високих доз; глюкокортикоїди та тетрацикліди; ритодрин, салбутамол, тербуталін (внутрішньовенний). Комбінації, які треба брати до уваги: під час одночасного застосування з антикоагулянтами похідні сульфонісечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності доза антикоагулянтів може бути відкоригована.

Фармакологічні властивості. **Фармакокінетика.** Гліклазид – пероральний цукрознижувальний препарат, похідний сульфонісечовини, який відрізняється від інших препаратів наявністю гетеродисциплінованого кілачу, що містить азот та має ендокрилічний зв'язок. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β -клітинами островців Лангерганса підшлункової залози. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює рівень інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Значне збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятої їжі чи навантаження глюкозою.

Упаковка. По 15 таблеток у блистері. По 2 блистери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Рестрація посвідчення № UA2158/02/02 від 12.04.2011.

*Інформація представлена у скороченні, більш детальна інформація вказана в інструкції для медичного застосування.

УДК 616.379-008.64 : 616.13

Стан стрес-залежних систем та рівень молекулярних ушкоджень у хворих на односторонній ендемічний вузловий колоїдний зоб

Г.І. Фальфушинська^{1,2},
Л.Л. Гнатишина^{1,2},
В.О. Шідловський²,
О.Б. Столяр¹

¹Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка;

²Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Резюме. Досліджено субклітинний розподіл йоду, стан стрес-залежних систем та рівень молекулярних ушкоджень у вузлі, позавузловій паранодулярній тканині (ПТ) та тканині контралатеральної частки (ТКЧ) щитоподібної залози, не ураженої вузлом. Встановлено нижчий вміст органічного йоду (на 23 та 15% відповідно) та вищий вміст неорганізованого йоду (на 46 та 32% відповідно) у вузлі та ПТ порівняно з ТКЧ. У вузлі та ПТ спостерігається також зменшення вмісту глутатіону, збільшення вмісту металотіонеїнів та металів у їх складі, підвищення активності лактатдегідрогенази та катепсину Д. Проте за низкою характеристик вузол та ПТ відрізняються. У вузлі відмічено узгоджену активацію супероксиддисмутази (на 81%), каталази (на 99%) та глутатіонтрансферази (на 212%), на тлі збільшення вмісту оксирадикалів та посилення фрагментації ДНК. Специфічними характеристиками ПТ є зменшення вмісту оксирадикалів та пригнічення холінергетичної активності. Відтак можна говорити про виснаження компенсаторних можливостей гіпертрофованих тиреоцитів у вузлі порівняно із ПТ, не зважаючи на певні компенсаторні зміни у стрес-залежних системах.

Ключові слова: йододефіцитний вузловий колоїдний зоб, йод, оксидативний стрес, анаеробіоз, металотіонеїни, цитотоксичність, апоптоз.

Йододефіцитні захворювання відносяться до числа найбільш поширених неінфекційних захворювань людини [1,2]. Недостача йоду при-

зводить до розладів репродуктивної системи, кретинізму, ендемічного зобу, причому останній посідає чільне місце з-поміж йододефіцитної патології [3]. За даними ВООЗ, на ендемічний зоб страждає близько 7% населення планети [1]. У зв'язку з цим питання диференціальної діагностики, прогнозу та вибору клініко-морфологічних критеріїв функціональної автономії і прогресу-

* адреса для листування (Correspondence): Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка, вул. М. Кривоноса, 2, Тернопіль, 46027, Україна. e-mail: halynka.f@gmail.com

© Г.І. Фальфушинська, Л.Л. Гнатишина, В.О. Шідловський, О.Б. Столяр

Оригінальні дослідження

вання зростання вузлів являють собою актуальну проблему сучасної медичної біохімії, клінічної ендокринології, хірургії та онкології.

Одним з найбільш універсальних механізмів розвитку патологічних станів є надмірне утворення вільних радикалів та ініціація окисного стресу, внаслідок чого виникає низка молекулярних і генетичних порушень [4-6]. Механізми розвитку гіпо- та гіпертиреозу, канцерогенезу щитоподібної залози опосередковано через окисне ушкодження тиреоцитів досліджені на достатньому рівні [7-9]. Проте щодо ендемічного йододфіцитного вузлового колоїдного зоба ці дані практично відсутні [3,5]. При порівнянні показників тканини щитоподібної залози хворих на колоїдний зоб та осіб, які не мали тиреоїдної патології, ми показали, що у хворих проявляються прооксидантні зміни [5]. Тому метою нашої роботи було дослідити стан системи антиоксидантного захисту у вузлі, позавузловій паранодулярній тканині та тканині контралатеральної частки щитоподібної залози, не ураженої вузлом, у взаємозв'язку із субклітинним розподілом йоду в тканині.

Матеріали та методи

Матеріалом для досліджень були післяопераційні препарати часток щитоподібної залози 25 хворих, оперованих з приводу однобічного йододфіцитного вузлового колоїдного зоба на базі хірургічного відділення міської клінічної лікарні швидкої допомоги м. Тернополя. Відбирали тканину вузла, паранодулярної (навколівузлової макроскопічно не змінена тканина) та контралатеральної (не ураженої вузлом тканини) частки щитоподібної залози. Усі оперовані пацієнти були жителями регіону йододфіциту середньої важкості. Усі експериментальні дослідження проводились у відповідності до ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000) та рішення комісії з біоетики Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Усі процедури обробки тканин проводили на холоді. Усі реактиви, крім нижче зазначених, були виробництва фірми «Синбіас» кваліфікації «хч».

Для характеристики металотіонеїнів (МТ) були використані оптичні методи, детально описані у [10]. Вміст МТ в тканині оцінювали за вмістом тіолових груп (МТ-SH) та металів у складі МТ (МТ-Me). Вміст МТ-SH визначали методом Віаренго та співавт. [11] за взаємодією із 5,5'-дитіо-біс-2-нітробензойною кислотою (ДТНБ) після хлороформ-етанольної екстракції

МТ, та обчислювали, приймаючи, що в 1 молі МТ міститься така ж кількість SH-груп, як і в 20 молях GSH. Вміст МТ-Me визначали за сумарним вмістом есенціальних для МТ металів міді та цинку в їх складі після виділення МТ як термостабільних білків шляхом гель-фільтрації на сефадексі G-50 [10,12]. Вміст МТ-Me обчислювали за модифікованим рівнянням Гамільтона, враховуючи стехіометричний характер зв'язування цих металів: $m(\text{металотіонеїнів}) = 0,5(v(\text{Zn}) \cdot M(\text{МТ})/7 + v(\text{Cu}) \cdot M(\text{МТ})/12)$ (мкг), де v – кількість металу в металотіонеїнах, мкмоль/г тканини; $M(\text{МТ})$ молярна маса МТ (7000 г/моль), 7 і 12 – кількість іонів цинку і міді (I) відповідно, що зв'язуються молекулою МТ за повного насичення [10].

Активність супероксиддисмутази (СОД) [КФ 1.15.1.1] вимірювали за зниженням швидкості відновлення нітротетразолію синього [13]. Активність каталази [КФ 1.11.1.6] визначали у розчинній фазі гомогенату за швидкістю розкладу пероксиду водню [14]. Утворення оксидрадикалів у супернатанті гомогенату тканини в НЕРЕС-сахарозному буфері, рН 7,4, оцінювали за утворенням флуоресцентного продукту родаміну 123 в реакції нефлуоресцентного деривату дигідрородаміну з активними формами кисню при хвилі збудження (ex.)=485 нм та випромінювання (em.)=538 нм [15] та виражали в умовних одиницях флуоресценції (УОФ) в розрахунку на мг білка за одиницю часу. Вміст загального (GSH) глутатіону в небілковому фільтраті тканини визначали ферментним методом за допомогою ДТНБ [16]. Активність глутатіонтрансферази [КФ 2.5.1.18] визначали спектрофотометричним методом за утворенням адуктів 1-хлоро-2,4-динітробензолу з глутатіоном [17], активність холінестерази [КФ 3.1.1.7] – за швидкістю гідролізу йодиду ацетилтіохоліну, яку реєстрували за допомогою ДТНБ [18], активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) [КФ 1.1.1.27] визначали за швидкістю окиснення НАДН при 340 нм у фосфатно-піруватному розчині [19].

Пошкодження ДНК визначали за розривами ланцюгів депротейнізованої ДНК методом лужного осадження в 10% гомогенаті тканини в 50 мМ трис-ЕДТА буферному розчині, рН 8,0, що містить 0,5% натрію додецилсульфату при хвилі збудження (ex.)=360 нм та випромінювання (em.)=450 нм [20]. Загальну активність катепсину Д визначали спектрофотометричним методом за кількістю утвореного тирозину у 50% гомогенаті тканини [21].

Субклітинний розподіл йоду в щитоподібній залозі визначали за запропонованою нами методикою [22].

Індекс оксидативного стресу в тканині щитоподібної залози обчислювали за показниками СОД, каталази, вмістом МТ-SH та глутатіону, утворенням оксирадикалів після їх уніфікації [23].

Результати вимірів подані у вигляді $M \pm SD$ для 25 обстежених. Якщо дані згідно з тестом Лілієфорда не були нормально розподілені, до їх статистичного аналізу були застосовані непараметричні тести (Kruskall–WallisANOVA та Mann–Whitney U -test) при вірогідності за значення $p < 0,05$. Вірогідність відхилення двох рядів значень обчислювали з використанням t -тесту Стьюдента. Вірогідним вважали відмінність між рядами за $p < 0,05$. Порівняльний аналіз біологічних параметрів здійснювали, використовуючи комп'ютерні програми Statistica v 8.0 та Excel для Windows-2000.

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень показали, що в паранодулярній тканині та вузлі вміст органіфікованого йоду нижчий, а неорганічного йоду – вищий (особливо у вузлі), порівняно з тканиною контралатеральної частки (табл. 1).

Процес вузлуотворення в зобно-зміненій тканині залози супроводжується активацією СОД, GST, катепсину Д та збільшенням частоти розривів ланцюгів ДНК (табл. 2). Утворення оксирадикалів та каталазна активність у досліджуваних частках залози зазнають односпрямованих змін

($r=0,72$, $p < 0,01$) залежно від ступеня важкості патологічного процесу. Зокрема у паранодулярній тканині рівень обох цих показників зменшується, а у вузлі – зростає. Одночасно в ураженій вузлом частці спостерігається активація гліколізу та пригнічення холінергетичної активності.

У паранодулярній тканині загальний вміст МТ (МТ-SH) на 125%, а їх метал-депонування форми (МТ-Ме) на 57% вищий порівняно з їх вмістом у паренхімі контралатеральної частки. У тканині вузла перевищення сягає 240% і 136% відповідно (табл. 2). Це вказує на створення потенційного резерву тілових груп МТ в ураженій вузлом частці залози, який може мобілізуватися для знешкодження радикалів [24].

За результатами побудови класифікаційного дерева було визначено чільні біохімічні показники, які відображають небезпеку вузлуотворення та поглиблення патоморфологічних змін у зобно-зміненій тканині щитоподібної залози (рис. 1). Утворення вузла відбувається на тлі послаблення здатності залози органіфікувати йод (загальна характеристика частки залози ураженої вузлом) та збільшення рівня оксирадикалів (специфічна характеристика вузла). Останнє стає пусковим механізмом активації системи антиоксидантного захисту, що підтверджується результатами обрахунку індексу оксидативного стресу (ІОС=8,3% та 56,1% у паранодулярній тканині та вузлі відповідно порівняно з тканиною контралатеральної частки).

Активація системи антиоксидантного захис-

Таблиця 1. Субклітинний розподіл йоду в тканині щитоподібної залози людей хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб, $M \pm SD$ (n=25)

Показник	Тканина контралатеральної частки	Паранодулярна тканина	Вузол
Вміст органіфікованого йоду, мкг/г тканини	580,0±45,0	491,0±47,0 ^a	446,0±47,0 ^{a,b}
Вміст неорганічного йоду, мкг/г тканини	31,2±3,5	41,2±3,1 ^a	45,7±2,8 ^{a,b}

Примітка: тут і табл. 2: ^a – відмінності порівняно з тканиною контралатеральної частки, не ураженої вузлом, вірогідні, ^b – відмінності між паранодулярною тканиною та вузлом вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Характеристики стресочутливих систем та цитотоксичності в тканині щитоподібної залози людей, хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб, $M \pm SD$ (n=25)

Показник	Тканина контралатеральної частки	Паранодулярна тканина	Вузол
СОД активність, у.о./мг білка	0,86±0,07	1,15±0,18 ^a	1,81±0,26 ^{a,b}
Каталазна активність, ммоль/(хв-мг білка)	30,4±4,0	24,8±4,0 ^a	59,0±6,2 ^{a,b}
Загальний GSH, ммоль/г тканини	5,3±0,6	3,7±0,9 ^a	3,8±0,7 ^a
МТ-SH, мкг/г тканини	11,3±1,8	25,4±3,7 ^a	38,4±3,2 ^{a,b}
МТ-Ме, мкг/г тканини	7,8±1,1	12,3±1,7 ^a	18,4±2,3 ^{a,b}
Лактатдегідрогеназна активність, мкмоль/(хв-мг білка)	0,24±0,04	0,34±0,07 ^a	0,56±0,05 ^{a,b}
Глутатіонтрансферазна активність, ммоль/(хв-мг білка)	28,0±4,7	24,7±4,4	87,5±17,6 ^{a,b}
Холінергетична активність, ммоль/(хв-мг білка)	0,91±0,06	0,56±0,16 ^a	0,79±0,09 ^a
Розриви ланцюгів ДНК, нг/мг білка	1,6±0,2	1,5±0,2	2,1±0,2 ^{a,b}
Загальна активність катепсину Д, ммоль/(хв-г тканини)	0,86±0,10	1,59±0,18 ^a	2,13±0,22 ^{a,b}
Утворення оксирадикалів, УОФ/(хв-мг білка)	1,4±0,2	1,1±0,2 ^a	1,7±0,1 ^{a,b}

Оригінальні дослідження

ту (СОД ($r=0,73$, $p<0,001$), каталази ($r=0,59$, $p<0,01$), GST ($r=0,64$, $p<0,001$) та МТ-SH ($r=0,97$, $p<0,001$)) та збільшення рівня ушкодження ДНК ($r=0,51$, $p<0,01$) відбувається на тлі збільшення рівня неорганічного йоду в тканині залози. Відтак можна припустити, що внаслідок порушення органіфікації йодиду в щитоподібній залозі людини створюється його надлишок, який, у подальшому за окиснення тиреопероксидазою, детермінує утворення токсичних інтермедіатів йоду в гіперпластичних тиреоцитах [9]. Це зумовлює стимулюючу дію на систему антиоксидантного захисту. Подібні результати були отримані за умов оптимізації вмісту йоду в організмі (введення його в мікромолярних кількостях), як збільшення рівня ліпофусцину, перекисного окиснення ліпідів, некроз епітеліальних клітин [25], порушення стабільності мітохондріальних мембран та розвиток аутоімунних процесів у тканині щитоподібної залози.

Лактатдегідрогеназа є одним із ключових ферментів метаболізму та зумовлює істотний вплив на окисно-відновний потенціал клітини. Її активність у частці залози, ураженій вузлом, істотно зростає. Нами доведено наявність позитивної кореляції, з одного боку, між лактатдегідрогеназою активністю та рівнем оксирадикалів ($r=0,55$, $p<0,01$), і з іншого – з активністю СОД та GST: $LDG=0,032+0,27 \times COD^*+0,02 \times KAT+0,01 \times GSH+0,003 \times GST^*-0,08 \times OP$, $R^2=0,93$, $F(5,24)=34,5$, $p<0,001$ (*показник вносить вірогідний вклад у математичну модель). Подібні результати були отримані і при дослідженні аспіраційної рідини цист вузлів щитоподібної залози хворих на колоїдний зоб, фолікулярний і папілярний рак [26]. Однією з причин зміщення енергетичної рівноваги в бік анаеробіозу може бути накопичення активних форм кисню та ініціація окисних процесів у клітині [27]. Наведені міркування узгоджуються з одержаними результатами.

Металотіонеїни – низькомолекулярні, термо-стабільні, сірковмісні білки, високоафінні до іонів d-металів, із плейотропними функціями [6,24]. Вони залучені до різних фізіологічних та патологічних процесів, зокрема до метаболізму іонів есенціальних металів, секвестрації токсичних металів, знешкодження активних форм кисню, проліферації та диференціації клітин, розвитку пухлин, вироблення резистентності до радіо- та хіміотерапії тощо [28,29]. Відомості про властивості МТ, їх фізіологічні функції та молекулярні механізми одержані здебільшого з використанням вищих хребетних та екстраполюються на МТ інших організмів, у тому числі й людини,

фрагментарно й без урахування специфіки виду [30]. Згідно з отриманими нами результатами, МТ щитоподібної залози в зобно-зміненій тканині активно залучаються до зменшення наслідків окисного ушкодження, виконуючи роль пастки для радикалів за рахунок резерву тіолових груп та хелатуючи метали в нетоксичні для тиреоцитів комплекси. Негативна кореляція між вмістом МТ-SH та МТ-Me, з одного боку, та утворенням оксирадикалів, з іншого ($r=0,66$ та $r=0,64$ відповідно; $p<0,01$), у частках залози підтверджує успішну реалізацію дуалістичних функцій МТ в організмі людини та залучення до компенсаторної реакції організму щодо видалення надлишку утворених реактивних інтермедіатів кисню.

Відомо, що у хворих на вузловий колоїдний зоб йододефіцитні патоморфологічні зміни в тканині контралатеральної частки з'являються на 10-15 років пізніше, ніж у паранодулярній тканині [31]. Отримані нами дані свідчать, що, за окремими винятками, характер змін показників у частках залози, ураженої вузлом, подібний, однак порівняно з паренхімою контралатеральної частки діапазон варіабельності показників у паранодулярній тканині менший, ніж у вузлі. Специфічними характеристиками навколівузлової тканини можна вважати пригнічення активності каталази та холінестерази. Доведено, що саме мутації у холінестеразо-подібному домені тиреоглобуліну детермінують розвиток гіпотиреозу в людини [33]. Відтак можна стверджувати, що вузли розвиваються у функціонально зміненій тканині залози на тлі виснаження компенсаторних можливостей гіпертрофованих тиреоцитів. У вузлі це проявляється як збільшення рівня ушкодження ДНК, оксирадикалів та апоптозу (за активністю катепсину Д).

Таким чином, у пацієнтів за утворення вузла в тканині щитоподібної залози порушується органіфікація йоду та зростає вміст неорганічного йоду. Останнє відбувається на тлі активації системи антиоксидантного захисту, збільшення вмісту МТ та рівня ушкодження ДНК ($r>0,51$, $p<0,01$). У паранодулярній тканині діапазон варіабельності показників, порівняно з паренхімою протилежної частки менший, ніж у вузлі. Збільшення вмісту та металодепонувальної здатності МТ забезпечує часткову компенсаторну реакцію щитоподібної залози за процесу зобної трансформації. Утворення вузла відбувається на тлі послаблення здатності залози органіфікувати йод (загальна характеристика частки залози ураженої вузлом) та збільшення рівня оксирадикалів (специфічна характеристика вузла).

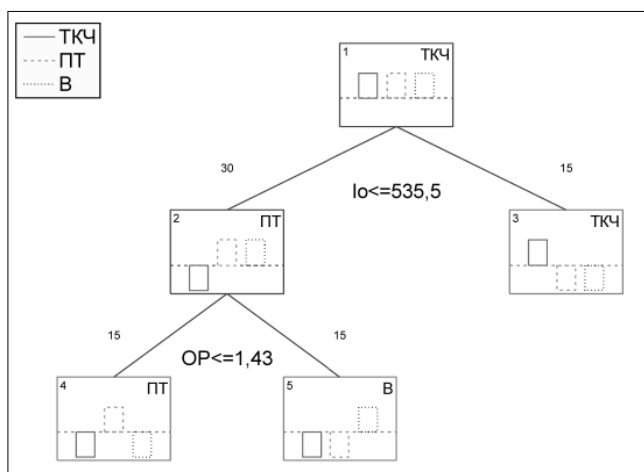


Рисунок. Класифікаційне дерево біохімічних показників щитоподібної залози людини. I_o – вміст органіфікованого йоду, O_P – утворення оксидантних радикалів

Робота виконана за підтримки Західно-Українського Біомедичного Центру та Міністерства освіти і науки України (НДР №118Б, №125Б).

Список використаної літератури

- Кравченко В.І. Проблема йододефіциту в Україні // Режим доступу: [http://medstrana.com/articles/300/]. (Kravchenko V.I. The problem of iodine deficit in Ukraine // Access mode [http://medstrana.com/articles/300/]).
- Паньків В.І. Поширеність патологій щитоподібної залози в йододефіцитних регіонах Західної України // Ендокринологія. 2006, 11, № 1, 134-138. (Pankiv V.I. Thyroid pathology distribution in iodine-deficit regions of West Ukraine // Endokrynologia. 2006, 11, N 1, 134-138).
- Winkler R., Griebenow S., Wonisch W. Effect of iodide on total antioxidant status of human human serum // Cell Biochem. Funct. 2000, 18, N 2, 143-146.
- Sato M., Bremner I. Oxygen free radicals and metallothionein // Free Rad. Biol. Med. 1993, 14, N 3, 325-337.
- Фальфушинська Г.І., Гнатюшина Л.Л., Осадчук Д.В., Шидловський В.О., Столяр О.Б. Металодепонуєча функція та антиоксидантні властивості щитоподібної залози людей, хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб // Укр. біохім. журн. 2011, 83, № 6, 92-97. (Falfushinska G.I., Gnatyshina L.L., Osadchuk D.V., Shidlovsky V.O., Stoliar O.B. Thyroid metal-depositing function and antioxidating properties in patients with iodine-deficit nodular colloid goiter // Ukr. Biochem. Zhurn. 2011, 83, N 6, 92-97).
- Stoliar O.B., Lushchak V.I. Environmental pollution and oxidative stress in fish. In: Oxidative Stress – Environmental Induction and Dietary Antioxidant. Ed. V. Lushchak. InTech, 2012, 131-166.
- Duthoit C., Estienne V., Giraud A., Durand-Gorde J.M., Rasmussen A.K., Feldt-Rasmussen U., Carayon P., Ruf J. Hydrogen peroxide-induced production of a 40kDa immunoreactive thyroglobulin fragment in human thyroid cells: the onset of thyroid autoimmunity? // Biochem. J. 2001, 360 (Pt 3), 557-562.
- Gerard A.-C., Daumerie C., Mestdagh C., Gohy S., de Burbure C., Costagliola S., Miot F., Nolleveaux M.-C., Denef G.-F., Rahier J., Franc B., De Vijlder J.J.M., Colin I.M., Many M.-C. Correlation between the loss of thyroglobulin iodination and the expression of thyroid-specific proteins involved in iodine metabolism in thyroid carcinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003, 88, N 10, 4977-4983.
- Vitale M., Di Matola T., D'Ascoli F., Salzano S., Bogazzi F., Fenzi G., Martino E., Rossi G. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress // Endocrinology. 2000, 141, N 2, 598-605.
- Falfushynska H.I., Gnatyshyna L.L., Stoliar O.B. Population-related molecular responses on the effect of pesticides in *Carassius auratus gibelio* // Comp. Biochem. Physiol. 2012, 155 C, 396-406.
- Viarengo A., Ponzano E., Dondero F., Fabbri R. A simple spectrophotometric method for metallothionein evaluation in marine organisms: an application to Mediterranean and Antarctic molluscs // Mar. Environ. Res. 1997, 44, N 1, 69-84.
- Nielson K.B., Winge D.R. Preferential binding of copper to the beta domain of metallothionein // J. Biol. Chem. 1984, 259, 4941-4946.
- Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assay and an assay applicable to acrylamide gels // Anal. Biochem. 1971, 44, 276-287.
- Aebi H. Catalase. In: Methods of Enzymatic Analysis. Ed.: H.U. Bergmeyer. London: Academic Press, 1974, 673-677.
- Viarengo A., Burlando B., Cavaletto M. et al. Role of metallothionein against oxidative stress in the mussel *Mytilus galloprovincialis* // Am. J. Physiol. 1999, 277, N 6, 1612-1619.
- Griffith O.W. Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine // Anal. Biochem. 1980, 106, N 1, 207-212.
- Habig W.H., Pabst M.J., Jakoby W.B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem. 1974, 249, N 22, 7130-7139.
- Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.J., Featherstone R.M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity // Biochem. Pharmacol. 1961, 7, 88-95.
- Практикум по біохімії. Под ред. С.Е. Северин, Г.А. Соловьевой. М.: Изд-во МГУ, 1989. 509 с. (Practical course on biochemistry. Ed. by S.Ye. Severin, G.A. Solovyova. Moscow: MSU Publishers, 1989. 509 p.).
- Olive P.L. DNA precipitation assay: a rapid and simple method for detecting DNA damage in mammalian cells // Environ. Mol. Mutagen. 1988, 11, N 4, 487-495.
- Dingle J.T., Barrett A.J., Weston P.D. Cathepsin D. Characteristics of immunoinhibition and the confirmation of a role in cartilage breakdown // Biochem. J. 1971, 123, 1-13.
- Шидловський В.О., Столяр О.Б., Осадчук Д.В. та ін. Декларативний патент України на корисну модель № 45332 (UA), МПК G09B 23/28 (2009.01). Спосіб визначення концентрації йоду в біосубстраті / Заявл. 24.04.09; опубл. 10.11.09, Бюл. № 21. (Shidlovsky V.O., Stoliar O.B., Osadchuk D.V. et al. Declarative patent of Ukraine N 45332 (UA), MPK G09B 23/28 (2009.01). Method of iodine concentration determination in biosubstrate / Declared 24.04.09; published 10.11.09, Bull. N 21).
- Столяр О.Б., Фальфушинська Г.І., Гнатюшина Л.Л. Декларативний патент України на корисну модель № 52992 (UA), МПК (2009), A51K 38/04, B63C 9/00, C12N 9/00, G01N 9/00, G01N 33/00. Спосіб оцінки токсичності водного середовища / Заявл. 22.01.2010. Опубл. 27.09.2010, Бюл. № 18. (Stoliar O.B., Falfushinska G.I., Gnatyshina L.L. Declarative patent of Ukraine N 52992 (UA), MPK (2009), A51K 38/04, B63C 9/00, C12N 9/00, G01N 9/00, G01N 33/00. Method of water environment toxicity assessment / Declared 22.01.2010; published 27.09.2010, Bull. N 18).
- Maret W. Redox biochemistry of mammalian metallothioneins // J. Biol. Inorg. Chem. 2011, 16, N 7, 1079-1086.
- Foley T.P. Jr. The relationship between autoimmune thyroid disease and iodine intake: a review // Endokrynol. Pol. 1992, 43, Suppl 1, 53-69.
- Morita M., Noguchi S., Kawamoto H., Tajiri J., Tamaru M., Murakami N. Thyroglobulin and lactic dehydrogenase isozymes in cystic fluid of thyroid nodules // Endocr J. 1994, 41, N 3, 227-233.
- Fridovich I. The trail to superoxide dismutase // Protein Sci. 1998, 7, N 12, 2688-2690.
- Lindeque J.Z. The involvement of metallothioneins in mitochondrial function and disease // Curr. Protein. Pept. Sci. 2010, 11, N 4, 292-309.
- Ruiz-Riol M., Mart nez-Arconada M.J., Alonso N., Soldevila B., Marchena D., Armengol M.P., Sanmarti A., Pujol-Borrell L., Mart nez-Ceres E.M. Overexpression of metallothionein I/II: a new feature of thyroid follicular cells in Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, 97, N 2, 446-454.

Оригінальні дослідження

30. Roesijadi G. Metallothioneins in metal regulation and toxicity in aquatic animals // *Aquat. Toxicol.* 1992, 22, 81-114.
31. Гнатюк М.С., Шидловський О.В., Осадчук Д.В., Шидловський В.О. Морфологічні зміни тканини щитоподібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб // *Шпитальна хірургія.* 2010, 2, 34-40. (Gnatiuk M.S., Shidlovsky O.V., Osadchuk D.V., Shidlovsky V.O. Morphological changes in thyroid tissue in patients with iodine-deficit nodular colloid goiter // *Hospital Surgery.* 2010, 2, 34-40).
32. Lee J., Wang X., Di Jeso B., Arvan P. The cholinesterase-like domain, essential in thyroglobulin trafficking for thyroid hormone synthesis, is required for protein dimerization // *J. Biol. Chem.* 2009, 284, N 19, 12752-12761.

(Надійшла до редакції 31.03.2014)

Состояние стресс-зависимых систем и уровень молекулярных повреждений у больных односторонним эндемическим узловым коллоидным зобом

Г.И. Фальфушинская^{1,2}, Л.Л. Гнатишина^{1,2},
В.А. Шидловский², О.Б. Столяр¹

¹Тернопольский национальный педагогический университет им. Владимира Гнатюка,

²Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

Резюме. Исследовали субклеточное распределение йода, состояние стресс-чувствительных систем и уровень молекулярных повреждений в узле, внеузловой паранодулярной ткани (ПТ) и ткани контралатеральной доли (ТКД) щитовидной железы, не пораженной узлом. Установлено более низкое содержание органифицированного йода (на 23 и 15% соответственно) и более высокое содержание неорганического йода (на 46 и 32% соответственно) в узле и ПТ по сравнению с ТКД. В узле и ПТ наблюдается также уменьшение содержания глутатиона, увеличение содержания металлотионеинов и металлов в их составе, повышение активности лактатдегидрогеназы и катепсина D. Однако по ряду характеристик узел и ПТ отличаются. В узле отмечено согласованную активацию супероксиддисмутазы (на 81%), каталазы (на 99%) и глутатионтрансферазы (на 212%), на фоне увеличения содержания оксирадикалов и усиления фрагментации ДНК. Специфическими характеристиками ПТ является уменьшение содержания оксирадикалов и угнетение холинестеразной

активности. Следовательно, можно говорить об истощении компенсаторных возможностей гипертрофированных тиреоцитов в узле по сравнению с ПТ, несмотря на определенные компенсаторные изменения в стресс-зависимых системах.

Ключевые слова: йододефицитный узловый коллоидный зоб, йод, оксидативный стресс, анаэробноз, металлотионеины, цитотоксичность, апоптоз

The state of stress-responsive systems and level of molecular damage in patients with unilateral nodular colloid endemic goiter

H.I. Falfushynska^{1,2}, L.L. Gnatyshyna^{1,2}, V.O. Shidlovsky²,
O.B. Stoliar¹

¹V. Gnatiuk Ternopil National Pedagogical University;

²I.Ya. Gorbachevsky Ternopil State Medical University

Summary. The authors have studied the subcellular distribution of iodine, state of stress-responsive systems and level of molecular damage in nodules, paranodular tissue (PT), and contralateral lobe tissue (CLT) unaffected by thyroid nodule. A lower concentration of organified iodine (by 23 and 15%, respectively) and a higher concentration of inorganic iodine (by 46 and 32%, respectively) in the nodule and PT versus CLT have been established. In the nodule and PT a decreased glutathione content, increased metallothioneins level and their metal-binding ability, and an increased activity of lactate dehydrogenase and cathepsin D were observed. However, the number of nodule characteristics were different from the counterpart in PT. It has been noted in the nodule a coherent activation of superoxide dismutase (by 81%), catalase (by 99%), and glutathione-transferase (by 212%) simultaneously with an increased content of oxyradicals and an increased DNA fragmentation. The specific characteristics of the PT included a low level of oxyradicals and cholinesterase activity inhibition. Thus, we may suggest an exhaustion of compensatory capability of hypertrophied thyrocytes in the nodule - compared with PT - despite some compensatory changes in stress-responsive systems.

Keywords: iodine deficiency-related colloid nodular goiter, iodine, oxidative stress, anaerobiosis, metallothionein, cytotoxicity, apoptosis.

УДК 616.379-008.64 : 616.13

Маркери ендотеліальної дисфункції, функціонально-структурні зміни міокарда і тромбоцитів при кардіо-васкулярній автономній нейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу

**В.О. Сергієнко,
В.Б. Сегін,
Самір Ажмі,
О.О. Сергієнко**

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Резюме. Вивчено особливості агрегаційної здатності тромбоцитів та їх ультраструктурної організації, концентрації 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$ (6k-PGF $_{1\alpha}$) і тромбоксану B_2 (TXB $_2$) в крові та сечі, вміст ендотеліну-1 (ET-1) і N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в крові, а також функціонально-структурних змін міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) із кардіо-васкулярною автономною нейропатією (ДКВН). Встановлено, що субклінічна і, особливо, клінічні стадії ДКВН характеризуються значним зростанням швидкості агрегації тромбоцитів, змінами їх ультраструктурної організації та супроводжуються збільшенням концентрації TXB $_2$ і зменшенням вмісту 6k-PGF $_{1\alpha}$ в крові та сечі. У хворих на ЦД2 з субклінічною стадією ДКВН виявлено значне підвищення концентрації ET-1 в крові, що можна вважати раннім чутливим маркером приєднання ДКВН. Виявлене збільшення вмісту NT-proBNP може свідчити про наявність субклінічної ДКВН, корелює з приєднанням та/або прогресуванням ДКВН, а також достовірно і незалежно пов'язане зі зростанням маси та індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, кардіо-васкулярна автономна нейропатія, простагландин I_2 , тромбоксан A_2 , ендотелін-1, N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду, структурно-функціональний стан міокарда.

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
e-mail: serhiyenko@inbox.ru

«Німа» ішемія міокарда є маркером несприятливого прогнозу перебігу ІХС і частіше спостерігається в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2). Вона діагностується більш ніж в одного з п'яти клінічно безсимптомних хворих [1,2]. Одними з основних клінічних маркерів прогнозування «німої» ішемії міокарда можуть бути характерні зміни ЕКГ, захворювання периферичних судин, кардіоваскулярна автономна нейропатія (ДКВН) та низка інших, а їх верифікація в клінічно безсимптомних пацієнтів із ЦД2 потребує проведення ретельного скринінгу [2,3]. ДКВН при ЦД2, у патогенезі якої чільне місце посідає ураження нервових волокон парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи, вважається однією з провідних причин серцевих аритмій, незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), серцево-судинної смертності [3,4]. До основних чинників ризику мікро- та макросудинних порушень у хворих на ЦД2, зокрема ДКВН, відносяться хронічна гіперглікемія, ожиріння, дисліпіпротеїнемія, порушення гемореологічних властивостей крові, підвищення артеріального тиску та ряд інших [5,6]. Встановлено, що при ЦД2 існує взаємозв'язок між ступенем гіпоксії, рівнем холестерину й порушенням мікроциркуляції, зокрема підвищеною агрегацією тромбоцитів. Показники першої фази агрегації тромбоцитів у хворих на ЦД2, як правило, незмінні, а їх агрегація при приєднанні та прогресуванні діабетичних мікро- та макроангіопатій значно посилена в другій, незворотній фазі, яка залежить від перетворення арахідонової кислоти (АК) на лабільні простагліцини і тромбоксани [7,8]. На сьогодні нейрогуморальна активація розглядається як один із найважливіших чинників формування і прогресування ССЗ. Проте залишається дискусійним питання про значення ендотелінової системи в маніфестації ССЗ, особливо в пацієнтів, що не перенесли інфаркт міокарда, або у хворих із некоронарогенною патологією міокарда, зокрема ДКВН. Порушення функціонального стану ендотелію розглядають в якості маркера багатьох ССЗ, зокрема ІХС, атеросклеротичного пошкодження судин, ЦД2 [9-11]. Разом із тим, незважаючи на численні роботи, присвячені дослідженню дисфункції ендотелію при ССЗ, багато аспектів далекі від свого з'ясування. Повідомляється, що гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) і/або серцева недостатність (СН) супроводжується значним збільшенням концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) і/або неактивного N-термінального фрагменту BNP (NT-proBNP) в

крові, що дозволило інтерпретувати зміни вмісту цих пептидів як біохімічні маркери ранніх порушень функціонального стану міокарда [11]. Дійсно, збільшення концентрації NT-proBNP в крові зареєстровано у хворих на ЦД2 з «німою» ішемією міокарда порівняно з пацієнтами із фізіологічним глюкозотолерантним тестом [12], однак залишається нез'ясованим питання, чи існує взаємозв'язок між рівнем секреції BNP у хворих на ЦД2 та розвитком макро- і/або мікросудинних ускладнень, зокрема ДКВН.

Метою роботи було вивчити особливості функціонально-структурних змін міокарда і тромбоцитів, концентрації стабільних метаболітів системи простагліцинів I₂ (PCI₂)-тромбоксан A₂ (TXA₂) в крові та сечі, вмісту ендотеліну-1 (ET-1) та NT-proBNP в крові у хворих на ЦД2 з ДКВН.

Матеріали та методи

Обстежено 65 хворих на ЦД2 [середній вік 54,7±3,8 років, індекс маси тіла (ІМТ) 28,5±0,9 кг/м², тривалість ЦД2 7,1±1,7 року, рівень препрандіальної глікемії 6,6±1,2 ммоль/л, HbA_{1c} 7,4±0,6%, M±SD], з них 12 пацієнтів із ЦД2 без верифікованих ССЗ і ДКВН, 14 хворих із субклінічною, 18 – з функціональною, 21 – з функціонально-органічною стадією ДКВН. Групи хворих не відрізнялись за віком, ІМТ, ступенем компенсації ЦД2 (p>0,05). Контрольна група складалася з 12 практично здорових осіб, порівнянних з хворими за віком і показниками ІМТ (p>0,05).

ДКВН верифікували за змінами, виявленими при проведенні 5 стандартних автономних тестів серцево-судинних рефлексів; ЕКГ [«Юкард-200» («Utas», Україна)] у 12 загальноприйнятих відведеннях; векторкардіографії; добового моніторингу ЕКГ (Холтер-ЕКГ) за допомогою ЕС-3Н («Labtech», Угорщина); АТ (АВРМ-04, «Labtech», Угорщина). Оцінку параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда проводили, застосовуючи метод ехокардіографії (апарат Siemens Sonoline Versa Plus, Німеччина) відповідно до рекомендацій Комітету по номенклатурі і стандартизації ASE. Автоматичний аналіз та інтерпретація результатів проводилися на обладнанні фірми «Нейрософт» (програма «Полі-Спектр-Ритм»). ІХС діагностували за допомогою проби з фізичним навантаженням (тредміл) і Холтер-ЕКГ в амбулаторних умовах із субмаксимальним навантаженням. Виділяли субклінічну, функціональну і функціонально-органічну стадії ДКВН [2,13,14].

Рівень HbA_{1c} в крові визначали методом високочутливої іонообмінної хроматографії. Виділення тромбоцитів проводили шляхом диференціального центрифугування. Стимуляція агрегації здійснювалась за допомогою тромбіну (0,7 од/мл), а агрегаційна здатність тромбоцитів досліджувалась на автоматичному аналізаторі (НПФ «Биола», Росія). Концентрацію стабільних форм PCl_2 і $(\text{TxA}_2 [(6\text{-кето-простагландину } \text{F}_{1\alpha} (^{125}\text{I-6k-PGF}_{1\alpha}), ^{125}\text{I-тромбоксану } \text{B}_2 (^{125}\text{I-TXB}_2)])$ в крові хворих на ЦД2 визначали радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів виробництва Інституту ізотопів (Угорщина); вміст $6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ і TXB_2 в сечі – методом конкурентного імуноферментного аналізу (набори Assay Designs Correlate-EIA™ Urinary Prostacyclin і Assay Designs Correlate-EIA™ Urinary Thromboxane B_2 фірми «Enzo® Life Sciences», США); ET-1 і NT-proBNP – методом твердофазного ензим-зв'язаного аналізу (ELISA) за допомогою наборів фірм «DRG» (США) і «Biomedica» (Австрія). Матеріал для ультраструктурного дослідження отримували шляхом дослідження біоптатів скелетної мускулатури м'язів (операційний матеріал). Зрізи завтовшки 400-500 А° контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю, фотореєстрацію здійснювали за допомогою електронного мікроскопа УЭМБ-100 К.

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінкської декларації (2004). Статистичний аналіз [15] здійснено варіаційно-статистичним методом із використанням параметричного критерію Стьюдента і непараметричного критерію Вілкоксона згідно з ANOVA (MicroCal Origin v. 8.0).

Результати та їх обговорення

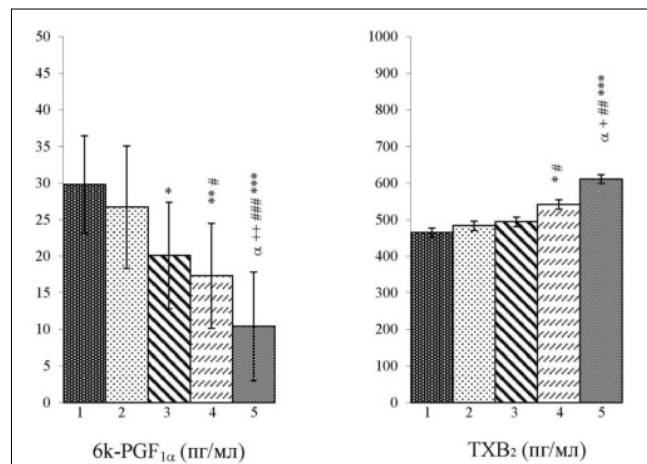
Встановлено, що приєднання і прогресування ДКВН супроводжувалось збільшенням ступеня і швидкості агрегації тромбоцитів, що може свідчити про більш виражені реологічні порушення у хворих на ЦД2. Зокрема субклінічна, функціональна і функціонально-органічна стадії ДКВН характеризувались зростанням швидкості агрегації кров'яних пластинок [відповідно $0,75 \pm 0,03$ відн. од/хв ($p \leq 0,001$, $p_1 < 0,01$); $0,78 \pm 0,02$ ($p < 0,001$, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$) і $0,83 \pm 0,03$ відн. од/хв ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$)], а отже їх значно підвищеною здатністю до агрегації, що сприяє погіршенню реологічних властивостей крові. Патологіологічні порушення агрегації тромбоцитів супроводжувались ультраструктурними змінами кров'яних пластинок: у кровоносному руслі при

ЦД2 і ДКВН з'являлись мегатромбоцити, дегрануляція яких, як відомо, супроводжується звільненням значної кількості TxA_2 з гіперкоагулюючим ефектом. Прогресування ДКВН сприяло появі великої кількості «спустошених» кров'яних пластинок із повністю втраченими тромбоцитарними гранулами. Дегрануляція кров'яних пластинок сприяє пенетрації біологічно-активних речовин у просвіт капілярів, серед яких особливе значення належить АDR, фібриногену, β -тромбоглобуліну і серотоніну, які активно беруть участь у процесах внутрішньосудинного мікротромбоутворення [16, 17]. Посилення адгезивно-агрегаційних властивостей кров'яних пластинок не тільки зумовлює внутрішньосудинне тромбоутворення, але й відіграє роль у розвитку латентного (хронічного) внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому) і прогресуванні діабетичних судинних порушень [10,18].

Нами проведений аналіз вмісту стабільних форм системи PCl_2 - TxA_2 в крові хворих на ЦД2 і ДКВН (табл.).

Встановлено, що в пацієнтів із ЦД2 без верифікованих ССЗ спостерігалось зменшення вмісту $6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ (відповідно на 16,7%, $p < 0,05$). Приєднання і прогресування ДКВН супроводжувалось подальшими негативними змінами стану системи PCl_2 - TxA_2 , зокрема показники співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ були збільшені у хворих всіх обстежених груп, проте найвищий його рівень виявлено в пацієнтів із ЦД2 та функціонально-органічною стадією ДКВН. Водночас спостерігалось зменшення вмісту $6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ і

Рисунок. Вміст стабільних форм PCl_2 і TxA_2 в сечі у хворих на ЦД2 з ДКВН



1 – контрольна група; 2 – хворі без верифікованих ССЗ; 3 – субклінічна стадія ДКВН; 4 – функціональна стадія ДКВН; 5 – функціонально-органічна стадія ДКВН. Різниця вірогідна: *, **, *** ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) з показниками контрольної групи; †, ††, ††† – з показниками 2-ї групи; †††, †††† – з показниками 3-ї групи; ††††, ††††† – з показниками 4-ї групи.

Таблиця. Показники вмісту HbA_{1c}, стабільних форм РСІ₂-ТХА₂, ET-1 і NT-proBNP в крові у хворих на ЦД2 з ДКВН (M±m)

Показники	Контрольна група (n=12)	Пацієнти з ЦД2 без верифікованих ССЗ (n=12)	Хворі на ЦД2 (n=65)		
			Хворі на ЦД2 з ДКВН (n=53)		
			Субклінічна стадія ДКВН (n=14)	Функціональна стадія ДКВН (n=18)	Функціонально-органічна стадія ДКВН (n=21)
1	2	3	4	5	
HbA _{1c} %	5,5±0,16	5,6±0,09 p>0,05	6,9±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001	7,0±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	7,2±0,1 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
6k-PGF _{1α}	124,3±7,14	103,5±6,1 p<0,05	101,2±5,73 p<0,05 p ₁ >0,05	88,2±4,03 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	76,5±3,79 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
ТХВ ₂ , пг/мл	159,4±12,51	168,1±7,57 p>0,05	187,5±11,39 p>0,05 p ₁ >0,05	192,0±7,89 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	225,5±12,56 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ТХВ ₂ /6k-PGF _{1α}	1,28±0,05	1,65±0,07 p<0,001	1,87±0,08 p<0,001 p ₁ <0,05	2,24±0,13 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	2,9±0,1 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ET-1, нг/мл	0,41±0,03	0,46±0,02 p>0,05	0,53±0,03 p<0,05 p ₁ >0,05	0,62±0,05 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	0,79±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
NT-proBNP, фмоль/мл	211,6±16,22	246,9±19,12 p>0,05	330,4±15,89 p<0,001 p ₁ <0,01	404,8±24,2 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	545,1±43,06 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01

Примітка: вірогідність відмінностей в таблиці і тексті позначена: p – при порівнянні з контрольною (1-ю) групою, p₁ – з показниками 2-ї групи, p₂ – з показниками 3-ї групи, p₃ – з показниками 4-ї групи.

збільшення концентрації ТХВ₂ в сечі (рис.).

Відомо, що збереження балансу між РСІ₂ і ТХА₂ є одним із визначальних чинників підтримання оптимального кровоплину в будь-якому органі, а динамічна рівновага між станом судинної стінки й активністю тромбоцитів багато в чому контролюється функціонуванням системи РСІ₂-ТХА₂. РСІ₂ володіє вираженим вазодилататорним ефектом, гальмує процеси агрегації кров'яних пластинок, відіграє цитопротекторну роль. Пригнічення синтезу РСІ₂ супроводжується зменшенням його ефектів в *locus minorum* ендотелію і, як наслідок, інтенсивною акумуляцією мікротромбів, що в поєднанні з впливом біологічно-активних субстанцій кров'яних пластинок сприяє вазоконстрикції і створює патофізіологічне підґрунтя для розвитку ССЗ [19,20]. Гіперактивний стан тромбоцитів при ЦД2, ймовірно, опосередкований порушенням метаболізму АК у кров'яних пластинках, а чинниками гіперпро-

дукції ТХА₂ у хворих на ЦД2, можливо, є хронічна гіперглікемія, збільшення вмісту АК у фосфоліпідах мембран кров'яних пластинок, зростання активності фосфоліпази А₂ і тромбоксансинтетази, зниження рівня сАМФ у тромбоцитах, пригнічення чутливості аденілатциклази, збільшення концентрації неестерифікованих жирних кислот та циркулюючих імунних комплексів, зниження рівня глутатіону, активності глутатіонпероксидази в тромбоцитах, а також дефіцит вітаміну Е тощо [19,20]. Провідними чинниками, які сприяють пригніченню синтезу РСІ₂ при ЦД2, є зниження активності фосфоліпази А₂, вивільнення АК з фосфоліпідів мембран ендотеліоцитів, збільшення рівнів тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності [21,22]. Зсув балансу в системі РСІ₂-ТХА₂ в бік утворення ТХА₂, збільшення показників співвідношення ТХВ₂/6k-PGF_{1α} можуть сприяти виразнішому проагрегаційному

і судинозвужувальним ефектам, порушенню реологічних властивостей крові, посиленню адгезії формених елементів до ендотелію. Взаємодія тромбоцитів з ушкодженою та/або неушкодженою судинною стінкою в ділянці зниженого кровоплину не потребує активації згортувальної системи крові та відбувається без її участі. У результаті утворюються рихлі тромбоцитарно-еритроцитарні тромби, що пояснює неефективність антикоагулянтів у ряді випадків [23,24]. Значне збільшення співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{k-PGF}_{1\alpha}$, ймовірно, свідчить про ступінь порушення структури й функції біологічних речовин за умов гіперглікування і дає підставу трактувати зміни співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ як прогностично несприятливу ознаку, яка вказує на приєднання ДКВН у хворих на ЦД2.

Ендотелій є не тільки найбільш важливою судинною структурою в силу анатомічно-стратегічної позиції між циркулюючою кров'ю і гладенько-м'язовими клітинами (ГМК) судин, але й джерелом ряду медіаторів, які регулюють тонус судин, чинники росту, функцію тромбоцитів і процеси зсідання [25]. Нами встановлено, що у хворих на ЦД2 з ДКВН спостерігається підвищення рівня ЕТ-1 в крові (таблиця), що можна вважати раннім, чутливим маркером приєднання ДКВН. Основний механізм дії ЕТ полягає у вивільненні Ca^{2+} , що викликає стимуляцію всіх фаз гемостазу, починаючи з агрегації тромбоцитів і завершуючи утворенням червоного тромбу та скорочення і диференціювання ГМК судин, що супроводжується вазоконстрикцією [16]. Доведено, що ЕТ-1 в низьких концентраціях притаманні вазодилататорні, а у високих – вазоконстрикторні властивості, а також він проявляє мітогенний ефект відносно ГМК і фібробластів. Експериментально встановлено, що підвищення пулу ЕТ-1 в міокарді сприяє формуванню дисфункції ЛШ із залученням Ca^{2+} -залежних механізмів [20]. Існує декілька досить аргументованих точок зору щодо причин підвищення рівня ЕТ-1 в крові і тканинах хворих із СН. Зокрема збільшення концентрації циркулюючого ЕТ-1 пов'язують зі змінами його кінетичних характеристик і порушенням деградації. На цій підставі вважається, що хоча підвищення рівня ЕТ-1 при дисфункції ЛШ корелює зі ступенем важкості захворювання, однак механізм цієї еволюції і його реальне значення до кінця не зрозумілі. Незважаючи на те, що роль ЕТ-1 у патофізіологічних механізмах ССЗ залишається остаточно нез'ясованою, вважається, що ЕТ-1 має здатність активувати локальні автопаракринні системи значно швидше, ніж інші циркулюючі

гормони (катехоламіни, ангіотензин II, альдостерон і вазопресин) [9].

У хворих на ЦД2 без верифікованих ССЗ вміст NT-proBNP становив +16,7% щодо контрольної групи ($p>0,05$); за субклінічної стадії ДКВН – +56,1% відносно контрольної групи ($p<0,001$), +33,8% – показників, отриманих у пацієнтів із ЦД2 без ССЗ ($p_1<0,01$); за функціональної – +91,3% – контрольної групи ($p<0,001$), +64,0% – хворих на ЦД2 без ССЗ ($p_1<0,001$) та +22,5% відносно субклінічної стадії ДКВН ($p_2<0,05$); за функціонально-органічної – +65,0% [порівняно з субклінічною ($p_2<0,001$)], +34,7% [порівняно з функціональною ($p_3<0,001$)] (таблиця). Збільшення концентрації NT-proBNP у крові зареєстровано у хворих на ЦД2 з безсимптомною ішемією міокарда порівняно з пацієнтами з порушеним ГТТ [9]. Підвищений рівень BNP у крові може бути маркером початкових мікросудинних ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії і ретинопатії, достовірним предиктором виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів із ЦД2 [5].

У хворих на ЦД2 без верифікованих ССЗ показники маси міокарда ЛШ (ММ ЛШ) становили $176,1\pm 7,1$ г, що було на 13,4% більше, ніж в осіб контрольної групи ($p<0,05$); за субклінічної стадії ДКВН – на 17,0% більше, ніж у пацієнтів із ЦД2 без ССЗ ($p<0,05$); за функціональної – на 52,4% більше, ніж у хворих на ЦД2 без ССЗ ($p<0,001$), та на 30,2% більше, ніж у пацієнтів із ДКВН субклінічної стадії ($p<0,001$); за функціонально-органічної – на 69,3% більше, у пацієнтів із ЦД2 без ССЗ ($p<0,001$), на 44,7% більше, ніж у пацієнтів із ДКВН субклінічної стадії ($p<0,001$), та на 11,1% більше, ніж у пацієнтів із ДКВН функціональної стадії ($p<0,05$). Встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією NT-proBNP та ММ ЛШ ($r=0,6$; $p<0,01$). Показник індексу ММ ЛШ (ІММ ЛШ) у пацієнтів із ЦД2 без верифікованих ССЗ був у межах фізіологічної норми ($89,7\pm 3,5$ г/м²), проте достовірно перевищував показники контрольної групи (більше 14,1%, $p<0,05$). Приєднання та прогресування ДКВН супроводжувалося збільшенням ІММ ЛШ. Зокрема за субклінічної стадії цей показник становив $103,5\pm 3,9$ г/м² (більше на 15,4% порівняно з таким у пацієнтів із ЦД2 без ССЗ ($p<0,05$); за функціональної стадії – $135,4\pm 5,1$ г/м² (більше 30,8% порівняно з хворими з ДКВН субклінічної стадії ($p<0,001$); за функціонально-органічної стадії – $150,4\pm 5,2$ г/м² (більше на 11,1% порівняно з таким у пацієнтів із ДКВН функціональної стадії ($p<0,05$)). Встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією NT-proBNP та показниками ІММ ЛШ ($r=0,51$; $p<0,05$).

Висновки

Субклінічна та клінічні стадії ДКВН у хворих на ЦД2 характеризуються значним зростанням швидкості агрегації тромбоцитів, що свідчить про їх значно підвищену агрегаційну здатність і що вони, поряд з ультраструктурними змінами, можуть сприяти погіршенню реологічних властивостей крові. ДКВН у хворих на ЦД2 супроводжується збільшенням концентрації TXB_2 і співвідношення $\text{TXB}_2/6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ та зменшенням вмісту $6\text{k-PGF}_{1\alpha}$ в крові та сечі, що особливо характерно для хворих із клінічними стадіями захворювання. У хворих на ЦД2 з субклінічною стадією ДКВН виявлено значне підвищення концентрації ET-1 в крові, що можна вважати раннім чутливим маркером приєднання ДКВН. Збільшення концентрації NT-proBNP у крові пацієнтів з ЦД2 може свідчити про наявність субклінічної ДКВН і корелює з приєднанням та/або прогресуванням ДКВН, а також достовірно і незалежно пов'язане зі зростанням ММ ЛШ та ІММ ЛШ. Отримані результати дозволяють припустити наявність патофізіологічних зв'язків між метаболічними, функціональними та структурними порушеннями міокарда у хворих на ЦД2 з ДКВН.

Список використаної літератури

1. Зубкова С.Т., Тронко Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях // К.: Библиотечка практикующего врача, 2006. 200 с. (Zubkova S.T., Tronko N.D. Heart by endocrine diseases // Kyiv: Library of practitioner, 2006. 200 p.).
2. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diab. Care*. 2010, 33, N 10, 2285-2293.
3. Vinik A.I., Maser R.E., Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? // *Diab. Care*. 2010, 33, N 7, 1688-1690.
4. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Уразалина С.Ж., Коткина Т.И., Терновой С.К., Салтыкова М.М., Сергиенко И.В. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (ч. 1) // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010, № 1, 8-14. (Boytsov S.A., Karпов Y.A., Kuharchuk V.V., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Urozalina S.J., Kotkina T.I., Ternovoy S.K., Saltikova M.M., Sergienko I.V. Identification of Patients at High Cardiovascular Risk: Problems and Possible Solutions. (Part I) // *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2010, N 1, 8-14).
5. Laasko M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms // *Diab. Care*. 2010, 33, N 2, 442-449.
6. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective // *Diab. Care*. 2010, 33, N 2, 434-441.
7. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // *Therapia*. 2011, № 3(56), 26-30. (Konopleva L.F. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases and methods for its correction // *Therapia*. 2011, N 3(56), 26-30).
8. Saboor M., Ilyas M.S. Platelets structural, functional and metabolic alterations in diabetes mellitus // *Pak. J. Physiol*. 2012, N 8(2), 40-43.
9. Визир В.А., Березин А.Б. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности // *Укр. мед. час.* 2003, V/VI, № 3(35),

- 5-16. (Vizir V.A., Berezin A.B. Role of endothelin-1 in the progression of heart failure // *Ukr. med. chasopys*. 2003, V/VI, N 3(35), 5-16).
10. Сергиенко В.О. Значення ендотеліальної дисфункції та порушень ліпідного обміну у патогенезі кардіоміопатії за цукрового діабету 2-го типу // *Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія*. 2010, № 1 (30), 28-36. (Serhiyenko V.O. Significance of endothelial dysfunction and lipid metabolism in the pathogenesis of cardiomyopathy in type 2 diabetes mellitus // *Clin. endocrinol. and endocrine surgery*. 2010, N 1(30), 28-36).
11. Bohm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease // *Cardiovasc. Research*. 2007, 76, N 1, 8-18.
12. Pernow J., Shemyakin A., Bohm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus // *Life Sci*. 2012, 91, N 2, 507-516.
13. Сергиенко В.О., Сергиенко О.О. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: класифікація, клінічні прояви, діагностика (Методичні рекомендації). Київ: Укрпатентінформ, 2011. 22 с. (Serhiyenko V.O., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: classification, clinical signs, diagnosis (Guidelines). Kyiv: Ukrpatentinform, 2011. 22 p.).
14. Сергиенко В.О., Сергиенко О.О., Єфімов А.С. Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури та власних досліджень) // *Журн. АМН України*. 2010, 16, N 4, 630-650. (Serhiyenko V.O., Serhiyenko A.A., Yefimov A.S. Early diagnosis of functional and structural disorders of the cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus (review of the literature and own research) // *J. of the National Acad. Med. Sci. Ukraine*. 2010, 16, N 4, 630-650).
15. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. // Киев: Морюн, 2000. 320 с. (Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research with Excel application. // Kyiv: Morion, 2000. 320 p.).
16. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // *Вестник КРСУ*. 2003, № 7, 11-21. (Lupinskaya Z.A. Vascular endothelium – the main regulator of local blood flow // *Herald KRSU*. 2003, N 7, 11-21).
17. Perneby C. Studies of platelet function, and effects of aspirin and clopidogrel treatment // *Stockholm: Karolinska Institutet*, 2011. 62 p.
18. Никитина В.В., Захарова Н.Б., Гладилін Г.П., Каменских Т.Г., Козарезова О.В. Значение молекулярных маркеров в диагностике сосудистой патологии // *Фундаментальные исследования*. 2011, № 9 (часть 3), 456-461. (Nikitina V.V., Zakharova N.B., Gladilin G.P., Kamenskikh T.G., Kozarezova O.V. The value of molecular markers in the diagnosis of vascular disease // *Fundamental Research*. 2011, N 9 (Part 3), 456-461).
19. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // *Артериальная гипертензия*. 2008, 14, № 4, 315-319. (Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and hypertension // *Hypertension*. 2008, 14, N 4, 315-319).
20. Dhaun N., Melville V., Blackwell S., Talwar D.K., Johnston, N.R., Goddard J., Webb D.J. Endothelin-A receptor antagonism modifies cardiovascular risk factors in CKD // *J. Amer. Soc. Nephrol*. 2013, 24, N 1, 31-36.
21. Milatovic D., Montine T.J., Aschner M. Prostanoid signaling: dual role for prostaglandin E2 in neurotoxicity // *Neurotoxicol*. 2011, N 32(3), 312-319.
22. Ohkita M., Tawa M., Kitada K., Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases // *J. Pharmacol. Sci*. 2012, 119, N 4, 302-313.
23. Barton M. Therapeutic potential of endothelin receptor antagonists for chronic proteinuric renal disease in humans // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010, 1802, N 5, 1203–1213.
24. Salam I., Tetrushvily M., Frey A.J., Wilson S.J., Stitham J., Hwa J., Smyth E.M. Dominant negative actions of human prostacyclin receptor variant through dimerization: implications for cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010, N 30(9), 1802-1809.
25. Ziegler D. Can diabetic polyneuropathy be successfully treated? // *MMV Fortschr. Med*. 2010, 152, N 9, 64-68.

(Надійшла до редакції 14.04.2014)

Маркеры эндотелиальной дисфункции, функционально-структурные изменения миокарда и тромбоцитов при кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

В.А. Сергиенко, В.Б. Сегин, С. Ажми, А.А. Сергиенко

Национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов

Резюме. Изучены особенности агрегационной способности тромбоцитов и их ультраструктурной организации, концентрации 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (6k-PGF $_{1\alpha}$) и тромбоксана B_2 (TXB $_2$) в крови и моче, содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, а также функционально-структурных изменений миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с кардиоваскулярной автономной нейропатией (ДКВН). Установлено, что субклиническая и, особенно, клинические стадии ДКВН характеризуются значительным ростом скорости агрегации тромбоцитов, изменениями их ультраструктурной организации; сопровождаются увеличением концентрации TXB $_2$ и уменьшением содержания 6-kPGF $_{1\alpha}$ в крови и моче. У больных СД2 с субклинической стадией ДКВН обнаружено значительное повышение концентрации ЭТ-1 в крови, что можно считать ранним, чувствительным маркером присоединения ДКВН. Обнаруженное увеличение содержания NT-proBNP может свидетельствовать о наличии субклинической ДКВН, коррелирует с присоединением и/или прогрессированием ДКВН, а также достоверно и независимо связано с ростом массы и индекса массы миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кардиоваскулярная автономная нейропатия, простагландин I_2 , тромбоксан A_2 , эндотелин-1, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, структурно- функциональное состояние миокарда.

Endothelial dysfunction markers, functional and structural changes in the myocardium and platelets of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy

V.A. Sergiyenko, V.B. Segin, S. Ajmi, A.A. Sergiyenko

Danylo Galytsky National Medical University, Lviv

Summary. The aim of this study was to investigate the platelet aggregation and their ultrastructural organization, concentration of 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6k-PGF $_{1\alpha}$) and thromboxane B_2 (TXB $_2$) in blood and urine, the content of endothelin-1 (ET-1) and N-terminal brain natriuretic peptide fragment (NT-proBNP) in blood as well as functional and structural changes in the myocardium of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). It has been established that subclinical - and especially clinical CAN stages - are characterized by a significant increase in platelet aggregation velocity, pathophysiological changes in their ultrastructure, are accompanied by an increase in TXB $_2$ concentration and a decrease in 6k-PGF $_{1\alpha}$ in blood and urine. In patients with T2DM and subclinical CAN a significant increase in ET-1 concentration was found, which can be considered as an early sensitive marker of CAN development. The observed increase in NT-proBNP may indicate the presence of subclinical CAN; it correlates with the development and/or CAN progression, and is significantly and independently associated with an increased left ventricular myocardial mass and index.

Keywords: type 2 diabetes, cardiovascular autonomic neuropathy, 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, thromboxane A_2 , endothelin-1, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide, structural and functional state of the myocardium.

Изучение ассоциации полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* у больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых

Т.М. Тихонова,
С.А. Штандель

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

Резюме. Единичный нуклеотидный полиморфизм 49A/G гена *CTLA4* изучен у 44 здоровых жителей г. Харькова, 109 больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых, 64 больных сахарным диабетом 1, и 127 – 2 типа. Показано, что, как и для сахарного диабета 1 типа полиморфизм 49A/G гена *CTLA4* играет важную роль в наследственной предрасположенности к медленно прогрессирующему диабету взрослых украинской популяции. Выявлена более выраженная, чем с сахарным диабетом 2 типа, ассоциация исследуемого полиморфизма с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых.

Ключевые слова: полиморфизм 49A/G гена *CTLA4*, медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых, сахарный диабет 1 и 2 типа.

В последние годы на основании результатов проведенных исследований по изучению сахарного диабета (СД) выделена особая форма данного заболевания, а именно, медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (МПАДВ, Latent autoimmune diabetes of the

adults – LADA) [1,2]. К клиническим признакам МПАДВ было отнесено: развитие заболевания в возрасте старше 35 лет, нормальный или несколько сниженный индекс массы тела, возможность достижения на первых порах кратковременной компенсации углеводного обмена за счет применения диеты или пероральных сахароснижающих препаратов с развитием инсулинозависимости в сроки от 0,5 до 3-4 лет [1,3]. Подобная клиническая картина манифестации МПАДВ,

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© Т.М. Тихонова, С.А. Штандель

обусловленная значительно более торпидной, по сравнению с классическим вариантом СД 1 типа, деструкцией β -клеток поджелудочной железы и более длительным сохранением их секреторной активности, определяет сходство данной формы СД с манифестацией СД 2 типа [4]. С учетом основного патогенетического механизма поражения β -клеток поджелудочной железы, верификация диагноза МПАДВ основана на обнаружении аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD ab), цитоплазматическому антигену (ICA ab), тирозинфосфатазе (IA-2A ab), инсулину (IAA ab) в сочетании с низким уровнем С-пептида [5].

Впервые эта форма СД была определена в начале 90-х годов, термин «LADA» стал широко использоваться в последнее десятилетие прошлого века, однако и до настоящего времени нет однозначной точки зрения не только в отношении распространенности, клинических особенностей, иммунологических и генетических маркеров МПАДВ, но и самого названия и места данной формы в систематике СД [6,7].

Разнообразие терминов по определению МПАДВ (латентный СД 1 типа, медленно прогрессирующий СД 1 типа с поздним началом у взрослых, латентный аутоиммунный СД взрослых, СД 2 типа с наличием антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, СД 1,5 типа) отражает точку зрения исследователей относительно клинико-патогенетических особенностей данной формы СД [8].

Среди механизмов развития и эволюции СД одна из ведущих ролей отводится иммунологическому звену патогенеза данного заболевания. Выступая на этапе манифестации в качестве ответной реакции на воздействие пусковых факторов, как, например, при СД 1 типа, иммунные нарушения определяют в дальнейшем характер течения самого СД, в том числе скорость развития и выраженность его специфических осложнений. Как и классический СД 1 типа, МПАДВ связан с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и характеризуется разрушением β -клеток панкреатических островков лимфоцитами CD8⁺ (цитотоксическим) и CD4⁺ (эффektorными) [9]. При общности патогенетических механизмов МПАДВ и СД 1 типа установлены особенности наследования МПАДВ, отличные как от СД 2 типа, так СД 1 типа [10,11]. Проведенный анализ свидетельствует о генетической самостоятельности МПАДВ, в системе контроля которой имеет место примерно одинаковое количество общих с

СД 1 и СД 2 типа генов (соответственно 65,3 и 66,1 %). Изучение семейного накопления разных форм СД у больных с МПАДВ выявило присутствие у них родственников 1-й и 2-й степени родства больных как СД 1 типа, так и СД 2 типа [12]. Несмотря на выявление при МПАДВ генотипов HLA-системы, свидетельствующих о высоком риске развития СД, некоторые исследователи придают им меньшее значение, чем при СД 1 типа [13]. К. Hamaguchi и соавторы на основании обследования пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа и наличием аутоантител к GAD показали, что эта форма СД имеет аутоиммунную природу, но отличается от СД 1 типа инсулинозависимостью и распределением предрасполагающих к СД аллелей [14].

С учетом указанной выше ведущей роли иммунных нарушений в генезе МПАДВ целесообразным является изучение у больных данной формой СД полиморфизма генов, кодирующих механизмы регуляции иммунной системы, в частности, ее Т-клеточного звена.

К указанным генам относят ген *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов), полиморфизм которого определяет также предрасположенность к СД 1 типа. Ген *CTLA4* находится на хромосоме 2q33, между двумя генами-активаторами Т-лимфоцитов: геном рецептора-активатора (CD28) и геном, индуцирующим костимулятор (ICOS); содержит 4 экзона и три интрона. Изоформа рецептора (full-length isoform – *flCTLA4*), синтезируемая в активированных Т-лимфоцитах, закодирована в 4 экзонах: лидерный белок кодируется экзоном 1, лиганд-связывающий белок – экзоном 2, трансмембранная область – экзоном 3 и цитоплазматический домен – экзоном 4. Известно более 30 точечных однонуклеотидных замен в разных районах гена *CTLA4*. Одной из важных однонуклеотидных замен является полиморфизм одиночного нуклеотида 49A/G в первом экзоне (замена аденина на гуанин в 49-й позиции ведет к замещению треонина аланином в 17 кодоне аминокислотной последовательности лидерного пептида), приводящий к снижению функциональной активности белка *CTLA4*. Установлено, что белковый продукт гена *CTLA4* участвует в регуляции активности Т-лимфоцитов и играет важную роль в развитии аутоиммунных процессов [15].

Исследования различных популяций выявило как наличие [16-21], так и отсутствие [22-24] ассоциации СД 1 типа с полиморфизмом 49A/G гена *CTLA4*.

Оригінальні дослідження

Целью настоящего исследования было изучить возможную ассоциацию единичного нуклеотидного полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* с МПАДВ в украинской популяции.

Материалы и методы

Определение полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* проведено у 64 больных СД 1 типа, 127 пациентов с СД 2 типа, 109 лиц с МПАДВ и 44 здоровых жителей г. Харькова. Характеристика обследованных лиц представлена в **таблице 1**.

Предварительный диагноз МПАДВ устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, а именно: вялотекущая манифестация заболевания, наличие кратковременной и нестабильной компенсации углеводного обмена на фоне применения пероральной сахароснижающей терапии, развитие инсулинозависимости в сроки от полугода до 5-6 лет от момента появления первых жалоб. Окончательная верификация МПАДВ осуществлялась с помощью определения антител к цитоплазматическому антигену островков Лангерганса (ICA ab) с использованием наборов «Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against Islet Cell Antigens» (Biomerica, США), к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GAD ab) – «Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against GAD Antigens» (Biomerica, США) и к тирозинфосфатазе (IA-2 ab) – «Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against IA-2A» (Medipan, США). Титр антител расценивался как положительный при превышении оптической плотности исследуемой сыворотки оптической плотности контроля. Контрольную группу составляли репрезентативные по полу и возрасту здоровые лица безотягощенной наследственности по СД.

Диагноз СД 1 и 2 типа основывался на общепринятой классификации заболевания. Среди больных СД 2 типа 27 человек были переведены на инсулинотерапию в сроки более 10 лет от начала заболевания в связи с установленной (по результатам определения С-пептида) абсолют-

ной инсулинозависимостью.

Полиморфизм А49G гена *CTLA4* амплифицирован при помощи прямого GCTCTACTTCCTGAAGACCT и обратного AGTCTCACTCACSTTTGCAG праймеров. Реакционная смесь содержала 25 нг геномной ДНК, 2,5 мкл 10x PCR буфера, 0,6 мкл dNTP (2,5 ммоль/л), 0,3 мкл каждого праймера (20 пмоль/л), и 0,2 мкл *Taq* полимеразы (фирма «Сибэнзим») в 25 мкл реакционной смеси. Условия амплификации: первоначальная денатурация 4 минуты при 94°C, последующие шаги 45 с при 58°C, 45 с при 72°C, и 45 с при 94°C (30 циклов) и окончательная экспозиция при 72°C в течение 4 мин. Продукт амплификации (10 мкл) инкубировался с рестриктазой *BbvI* при 65°C в течение 1 часа. Нормальный аллель 49 А теряет последовательность рестрикции, состоит из фрагмента 162 bp, рестрикция мутантного аллеля 49G дает фрагменты 88 bp и 74 bp [25].

Статистическая оценка достоверности различий в сравниваемых группах проводилась при помощи критерия χ^2 [26]. Оценка относительного риска (Odds ratio) проводилась согласно [27].

Результаты и их обсуждение

Изучено распределение полиморфизма 49A/G гена *CTLA4*, вызывающего иммунные нарушения, у больных разными клиническими вариантами СД. Полученные данные представлены в **таблице 2**. Результаты исследования совпадают с данными об ассоциации полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* с СД 1 типа в разных популяциях [17-20].

Для определения частоты этого полиморфизма при разных клинических вариантах течения СД в популяции г. Харькова нами был проведен сравнительный анализ частот полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* среди больных СД 1 и 2 типа и МПАДВ. Анализ распределения генотипов среди всех сравниваемых групп показал достоверные различия между группами больных СД 1 типа, 2 типа и МПАДВ по сравнению со здоровыми жителями г. Харькова ($\chi^2=17,853$; $df=6$, $p=0,001$).

Таблица 1. Характеристика обследованных лиц

Показатель	Контроль	СД 1 типа	СД 2 типа	МПАДВ
Количество обследованных	44	64	127	109
Возраст на момент обследования ($\bar{x} \pm S_x$)	35,40 \pm 0,90	37,10 \pm 0,70	53,94 \pm 0,47	52,19 \pm 1,45
Возраст начала СД ($\bar{x} \pm S_x$)	-	24,83 \pm 0,75	44,53 \pm 0,51	45,80 \pm 1,34
Возраст начала инсулинотерапии ($\bar{x} \pm S_x$)	-	24,83 \pm 0,75	53,14 \pm 0,81	48,06 \pm 1,37
Длительность эффективной пероральной сахароснижающей терапии ($\bar{x} \pm S_x$)	-	-	10,48 \pm 0,43	2,57 \pm 0,32

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* у больных СД и здоровых жителей г. Харькова

Показатель	Контроль (n=44)		СД 1 типа (n=64)		χ^2	Значимость различий (p)	Показатель относительного риска (OR) (95 % CI)
	абс.	%	абс.	%			
Генотип: А/А	15	34,09	12	18,75	2,506	0,113	0,45 (0,29-1,71)
А/Г	25	56,82	29	45,31	0,959	0,327	0,63 (0,38-1,77)
Г/Г	4	9,09	23	35,94	8,642	0,003	5,61 (0,67-6,67)
СД 2 типа (n=127)							
Генотип: А/А	15	34,09	26	20,47	2,620	0,106	0,50 (0,35-1,58)
А/Г	25	56,82	63	49,61	0,422	0,516	0,75 (0,44-1,76)
Г/Г	4	9,09	38	29,92	6,570	0,010	4,27 (0,63-5,62)
МПАДВ (n=109)							
Генотип: А/А	15	34,09	22	20,18	2,592	0,107	0,49 (0,34-1,60)
А/Г	25	56,82	41	37,61	3,962	0,047	0,46 (0,35-1,45)
Г/Г	4	9,09	46	42,20	14,152	0,000	7,30 (0,79-7,09)

Показана значимая ассоциация мутантных гомозигот G/G с СД 1 типа, 2 типа и МПАДВ ($OR_{СД\ 1\ типа} = 5,61$; $OR_{СД\ 2\ типа} = 4,27$; $OR_{МПАДВ} = 7,30$).

Сравнительный анализ распределения генотипов среди всех сравниваемых групп (табл. 2) выявил статистически значимую разницу распределения здоровых индивидов и больных МПАДВ, СД 1 и 2 типа по генотипам 49A/G гена *CTLA4* – $\chi^2=47,063$, $p=0,000$.

Также следует отметить, что среди больных с МПАДВ достоверно чаще, чем среди больных СД 2 типа встречались гомозиготные носители полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* (табл. 3). Достоверных различий в частотах генотипов больных СД 1 и 2 типа выявлено не было.

Наиболее выраженная ассоциация этого полиморфизма наблюдается с МПАДВ. Результаты исследования позволяют предположить, что развитие МПАДВ обусловлено изменениями в генах, контролирующими иммунный гомеостаз, что и определяет особенности течения этой формы заболевания даже при отсутствии всех генов системы HLA, необходимых для развития СД 1 типа.

Гомозиготное носительство 49G/G гена *CTLA4* повышает относительный риск (OR) развития МПАДВ, СД 1 и 2 типа (табл. 2).

Таблица 3. Различия в частотах генотипов и аллелей полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* у больных СД

Сравниваемые группы	Показатель	χ^2	Значимость различий (p)
СД 1 типа – СД 2 типа	Генотип: А/А	0,008	0,929
	А/Г	0,166	0,684
	Г/Г	0,458	0,498
СД 1 типа – МПАДВ	Генотип: А/А	0,001	0,975
	А/Г	0,698	0,403
	Г/Г	0,425	0,515
МПАДВ – СД 2 типа	Генотип: А/А	0,011	0,915
	А/Г	2,953	0,086
	Г/Г	3,834	0,049

Выводы

1. Гомозиготное носительство 49G/G гена *CTLA4* ассоциировано с МПАДВ, СД 1 и 2 типа и повышает риск их развития.
2. Как и для СД 1 типа, полиморфизм 49A/G гена *CTLA4* играет важную роль в наследственной предрасположенности к МПАДВ.
3. Показана более выраженная, чем с СД 2 типа, ассоциация исследуемого полиморфизма с МПАДВ.

Список использованной литературы

1. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R., Rowley M.J., Knowles W., Cohen M., Lang D.A. Latent autoimmune diabetes mellitus in Adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency // Diabetic Medicine. 1994, 11, 299-303.
2. Desai M., Clark A. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS // Diabet. Med. 2008, 25, Suppl. 2, 30-34.
3. Bandurska-Stankiewicz E., Praszkiwicz I., Surdykowski L. Latent autoimmune diabetes in adults – LADA diabetes // Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna. 2006, 6, N 4, 173-181.
4. Nambam B., Aggarwal S., Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: a distinct but heterogeneous clinical entity // World J. Diabetes. 2010, 15, N 1(4), 111-115.
5. Brahmshatriya P.P., Mehta A.A., Saboo B.D., Goyal R.K. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) // Pharmacol. 2012, doi :10.5402.2012.580202.
6. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. 2002, 21 p.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. 2013, 36, Suppl. 1, 67-74.
8. Saicrian K. A Study on the Role of Genes of Innate Immunity in Type 1 Diabetes. Stocholm: Karolinska Institute, 2010, 69 p.
9. Никонова Т.В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ. – М., 2011. 38 с. (Nikonova T.V. Type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA): clinical, immunogenetical and hormonal-metabolic aspects. Abstract of dissertation for the obtaining of a scientific degree of Ph.D.; «Endocrine Scientific Center» MinSocZdravRazvitiya of Russian Federation. – Moscow, 2011. 38 p.
10. Andersen M.K., Lundgren V., Turunen J.A., Forsblom C., Isomaa B., Groop P.-H., Groop L., Tuomi T. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed

- after the age of 35 years // *Diabetes Care*. 2010, 33(9), 2062-2064.
11. Li H., Lindholm E., Almgren P., Gustafsson A., Forsblom C., Groop L., Tuomi T. Possible Human leukocyte antigen-mediated genetic interaction between type 1 and type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 2, 574-582.
 12. Штандель С.А., Тихонова Т.М. Изучение особенностей наследования латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA) // *Цитология и генетика*. 2008, 42, № 5, 80-83. (Shtandel S.A., Tikhonova T.M. The study of inheritance peculiarities of the latent autoimmune diabetes in adults // *Tsitologia i Genetika*. 2008, 42, N 5, 80-83).
 13. Дедов И.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизмы гибели β -клеток при различных вариантах течения сахарного диабета типа 1 // *Пробл. эндокринолог.* 2005, 51, № 3, 3-7. (Dedov I.I., Nikonova T.V., Smirnova O.M. The role of cytokines in the regulation of immune response and mechanisms of β -cells death in different variants of type 1 diabetes mellitus // *Probl. Endocrinol.* 2005, 51, N 3, 3-7).
 14. Hamaguchi K., Kusuda Y., Abe N., Sakata T. Clinical and genetic characteristics of anti-gad positive type 2 diabetes in Japanese // *Chin. J. Pathophysiol.* 2001, 17, N 8, 768.
 15. Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Трофимов Д.Ю., Болдырева Н.М., Куряева Т.Л., Алексеев Л.П. Полиморфизм гена *CTLA4* (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров // *Сахарный диабет [Электронный ресурс]*. 2007, № 3. – Режим доступа к журн.: http://dmjournal.ru/_mod_files/_upload/SD2007_3_2.pdf. (Abramov D.D., Dedov I.I., Trofimov D.Yu., Boldyreva N.M., Kuraeva T.L., Alekseev L.P. Gene *CTLA4* (49A/G) polymorphism in Russian population of patients with type 1 diabetes mellitus and healthy donors // *Sakharnyi diabet*. 2007, N 3, doi http://dmjournal.ru/_mod_files/_upload/SD2007_3_2.pdf).
 16. Krokowski M., Bodalski J., Bratek A. *CTLA-4* gene polymorphism is associated with predisposition to IDDM in a population from central Poland // *Diabetes Metab.* 1998, 24, 241-243.
 17. Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Nosikov V.V. *CTLA4* gene polymorphisms are associated with, and linked to, insulin-dependent diabetes mellitus in a Russian population [Электронный ресурс] // *BMC Genet.* 2001, 2, N 6. <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/2/6>.
 18. Guja C., Marshall S., Welsh K., Merriman M., Smith A., Todd J.A., Ionescu-Tirgoviste C. The study of *CTLA-4* and vitamin D receptor polymorphisms in the Romanian type 1 diabetes population // *J. Cell Mol. Med.* 2002, 6, N 1, 75-81.
 19. Fajardy I., Vambergue A., Stuckens C., Weill J., Danze P.M., Fontaine F. *CTLA-4* 49 A/G dimorphism and type 1 diabetes susceptibility: a French case-control study and segregation analysis. Evidence of a maternal effect // *Eur. J. Immunogenet.* 2002, 29, N 3, 251-257.
 20. Mochizuki M., Amemiya S., Kobayashi K., Kobayashi K., Shimura Y., Ishihara T., Nakagomi Y., Onigata K., Tamai Sh., Kasuga A., Nanazawa Sh. Association of the *CTLA-4* gene 49 A/G polymorphism with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease in Japanese children // *Diabetes Care*. 2003, 26 (3), 843-847.
 21. Kavvoura F.K., Ioannidis J.P. *CTLA-4* gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: a HuGE Review and meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2005, 162 (1), 3-16.
 22. Yanagawa T., Maruyama T., Gomi K., Taniyama M., Kasuga A., Ozawa Y., Terauchi M., Hirose H., Maruyama H., Saruta T. Lack of association between *CTLA-4* gene polymorphism and IDDM in Japanese subjects // *Autoimmunity*. 1999, 29 (1), 53-6.
 23. Cinek O., Drevrnek P., Sumnak Z., Bendlova B., Kolouskov S., Snaiderova M., Vavrinc J. The *CTLA4* +49 A/G dimorphism is not associated with type 1 diabetes in Czech children // *Eur. J. Immunogenet.* – 2002. – Vol. 29 (3). – P. 219-22.
 24. Polymorphism of *CTLA4*(49 A/G) gene in patients of buryat population with the 1 type diabetes / I.I. Dedov, L.I. Kolesnikova, T. P. Bardimova [et al.] // *The 13-th International Congress on circumpolar health, Novosibirsk, June 12-16, 2006. Novosibirsk, 2006, 63.*
 25. Donner H., Rau H., Walfish P.G., Braun J., Siegmund T., Finke R., Herwig J., Usadel K.H., Badenhoop K. *CTLA4* Alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, N 1, 143-146.
 26. Лакін Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с. (Lakin G.F. Biometrics. Moscow: Vysshaya Shkola, 1990.352 p).
 27. Bland J.M., Altman D.G. The odds ratio // *BMJ*. 2000, 320, N 5, 1468.

(Надійшла до редакції 15.04.2014)

Вивчення асоціації поліморфізму 49A/G гена *CTLA4* у хворих на повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих

Т.М. Тихонова, С.А. Штандель

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Резюме. Одиначний нуклеотидний поліморфізм 49A/G гена *CTLA4* було вивчено у 44 здорових мешканців м. Харкова, 109 хворих на повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих, 64 хворих на цукровий діабет 1 типу та 127 – 2 типу. Показано, що як і для цукрового діабету 1 типу поліморфізм 49A/G гена *CTLA4* відіграє важливу роль у спадковій схильності до повільно прогресуючого автоімунного діабету дорослих в українській популяції. Визначена більш виражена, ніж із цукровим діабетом 2 типу асоціація поліморфізму, що досліджувалася.

Ключові слова. Одиначний нуклеотидний поліморфізм 49A/G гена *CTLA4*, повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих, цукровий діабет 1 та 2 типу.

Study of association of 49A/G polymorphism of gene *CTLA4* in patients with latent autoimmune diabetes of adults

Т.М. Tykhonova, S.A. Shtandel

State Institution «V.Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The authors have studied a single nucleotide 49A/G polymorphism of *CTLA4* gene in 44 healthy residents of Kharkov, 109 individuals with latent autoimmune diabetes of adults (LADA), 64 patients with a classical clinical form of type 1 diabetes mellitus, and 127 patients with type 2 diabetes mellitus. It has been shown that 49A/G polymorphism of *CTLA4* gene - as in type 1 diabetes mellitus - plays an important role in genetic predisposition to LADA in Ukrainian population. A more significant polymorphism association with LADA - compared with type 2 diabetes - was shown as well.

Keywords. 49A/G single nucleotide polymorphism of *CTLA4* gene, latent autoimmune diabetes of adults, type 1 and 2 diabetes mellitus.

УДК 611-018.26:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616-056.52

Показники жорсткості великих артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією залежно від типу цукрознижувальної терапії

К.О. Зуєв,
В.І. Паньків,
Т.Ю. Юзвенко,
Д.Г. Когут

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

Резюме. З метою вивчення показників жорсткості великих артерій (ЖВА) (швидкості пульсової хвилі в аорті (ШПХА) та індексу аугментації), а також оцінки факторів, які сприяють їх прогресуванню, було обстежено 60 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією (АГ), з яких 30 пацієнтів в якості цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) отримували похідні сульфонілсечовини (ПСС), а інші 30 пацієнтів – метформін. Встановлено, що за індексом аугментації досліджувані групи пацієнтів не відрізнялися, проте ШПХА була статистично значуще вищою в групі ПСС порівняно із групою метформіну. Факторами прогресування ЖКА у хворих на цукровий діабет 2-го типу є ожиріння, АГ, а також тип ЦЗТ. Показник ШПХА чітко асоційований із гормональними та біохімічними показниками, які визначають основні механізми розвитку атеросклерозу.

Ключові слова: швидкість пульсової хвилі, індекс аугментації, похідні сульфонілсечовини, метформін.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2) є захворюванням, яке істотно впливає на тривалість і якість життя пацієнтів. Рання смертність та інвалідиза-

ція пацієнтів із ЦД 2 залежить від розвитку макро- та мікрovasкулярних ускладнень цієї хвороби [1]. Залежність між ступенем компенсації ЦД і ризиком розвитку його ускладнень є добре відомою [2]. Проте вплив певного виду цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) на розвиток атеросклеротичного ураження судин й досі остаточно не з'ясований.

* адреса для листування (Correspondence): Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, вул. Кловський узвіз, 13, м. Київ 01021, Україна; e-mail: endolika@gmail.com

Серед чисельних патогенетичних механізмів атеросклеротичного ураження артерій за ЦД 2 провідним вважається розвиток дисфункції ендотелію [3]. При цьому дисфункція ендотелію, як правило, розвивається внаслідок взаємодії декількох патогенетичних факторів, до яких відносяться зокрема інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, а також гіперглікемія в поєднанні з дисліпідемією [4,5].

Цукрознижувальні препарати неоднаково впливають на резистентність до інсуліну та на розвиток стану гіперінсулінемії. За умови впливу на судини пацієнта однаковою мірою надлишкового вмісту атерогенних ліпідів плазми крові та гіперглікемії внесок різних видів цукрознижувальних препаратів у прогресування гіперінсулінемії та інсулінорезистентності та, як наслідок цього, у прогресування атеросклеротичного процесу може істотно відрізнятись.

Відомо, що похідні сульфонілсечовини (ПСС) знижують рівень глікемії здебільшого шляхом стимуляції секреції інсуліну, що не завжди є фізіологічним і може призводити до обтяження гіперінсулінемії [6]. Додаткова стимуляція секреції інсуліну, спрямована на подолання інсулінорезистентності клітин організму в пацієнтів із ЦД 2, у яких і так спостерігається надлишок інсуліну в плазмі крові, лише загострює ті патологічні зміни, які лежать в основі появи атеросклеротичного ураження судин [7]. У кількох дослідженнях було доведено роль гіперінсулінемії як незалежного фактора ризику появи коронарного атеросклерозу і прогресування ішемічної хвороби серця [8-10]. Водночас в епідеміологічних дослідженнях зв'язок між гіперінсулінемією та розвитком, наприклад, коронарного атеросклерозу не був підтверджений [11-13].

На відміну від ПСС, метформін є препаратом, який зменшує інсулінорезистентність та пов'язану з нею гіперінсулінемією [14]. Усунення за допомогою метформіну надлишкової продукції інсуліну підшлунковою залозою та надлишкової його концентрації в плазмі крові, яка стимулює появу дисфункції ендотелію і прогресування атеросклерозу артерій, на нашу думку, може призвести до уповільнення прогресування артеріосклерозу.

Останніми роками велика увага приділяється неінвазивній діагностиці атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів із груп ризику серцево-судинних захворювань, зокрема у хворих на ЦД 2. У клінічну практику увійшли такі маркери кардіоваскулярного ризику або субклінічного атеросклерозу як сонографічне вимірювання комплексу інтима-медіа у сонних артеріях, оцінка брахіо-кісточкивого індексу, визначення каль-

цію в коронарних артеріях, альбумінурії або протеїнурії, визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), а також оцінка гіпертрофії лівого шлуночка серця. Всі ці методи мають свої переваги й недоліки в прогнозуванні ступеня ураження органів-мішеней.

Визначення жорсткості великих артерій (ЖВА), зокрема аорти та її крупних гілок, є новим маркером кардіоваскулярного ризику, який чітко корелює із тяжкістю ураження судин атеросклерозом, а також із ураженням органів-мішеней [15-17]. ЖВА залежить від еластичності або податливості судинної стінки, яка змінюється залежно від наявності атеросклеротичного ураження з гіперплазією гладеньких м'язів, розвитком фіброзу, кальцинозу та інших змін у ділянці атеросклеротичної бляшки, внаслідок чого стінки артерій ущільнюються.

Золотим стандартом оцінки ЖВА є визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі в аорті (ШПХА). Окрім того, до показників, які допомагають в опосередкованій оцінці ЖВА відносять аортальний індекс аугментації, та центральний аортальний тиск [18]. У нормі показник ШПХА становить ≤ 7 м/с, а підвищення вище 12 м/с вважається патологічним та свідчить про істотне ураження судинної стінки [19]. Індекс аугментації обчислюється як співвідношення між різницею систолічного тиску (обумовленого першим раннім піком внаслідок систоли серця) та тиску другої відбитої від стінки аорти та її крупних розгалужень хвилі до пульсового артеріального тиску в аорті (різниця між систолічним тиском в аорті і діастолічним) (див. **рис. 1**) [18].

Індекс аугментації = $((P_c - P_v) \times 100) / (P_c - P_d)$, де P_c – систолічний тиск, P_d – діастолічний тиск, P_v – тиск відбитої пульсової хвилі.

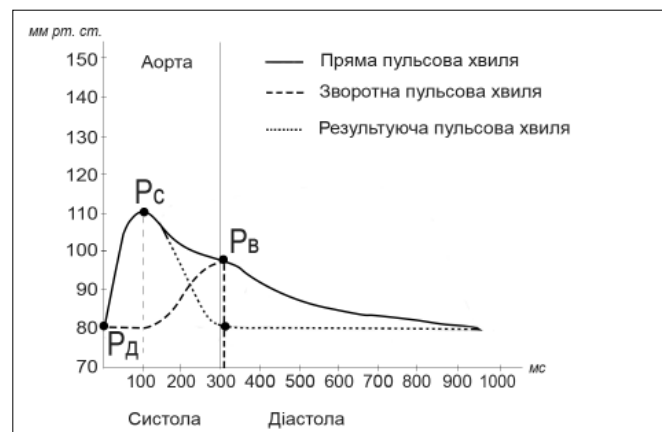


Рисунок 1. Формування пульсової хвилі в аорті та її складові P_c – систолічний тиск, P_d – діастолічний тиск, P_v – тиск відбитої пульсової хвилі.

Індекс аугментації, що перевищує 10%, свідчить про істотне підвищення ЖВА. Раніше було показано, що на величину індексу аугментації впливають численні фактори такі як вік, стать, ЧСС, рівень артеріального тиску, зріст та ін. З огляду на це, вважається, що ШПХА є більш наближеним до визначення ступеня ЖВА і серцево-судинного ризику, ніж індекс аугментації [20,21].

Вплив різних видів цукрознижувальних препаратів на показники ЖВА досі є недостатньо вивченим. З метою оцінки впливу на показники ЖВА метформіну та ПСС було заплановане це ретроспективне дослідження, метою якого було дати оцінку показників ЖВА та визначити основні фактори, які впливають на прогресивне збільшення цих показників на тлі терапії ПСС порівняно з терапією метформіном у хворих на ЦД 2 з ожирінням та артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали та методи

До неінтервенційного, ретроспективного дослідження було включено 60 пацієнтів, які впродовж не менше 1 року отримували монотерапію ПСС (n=30, 17 чоловіків і 13 жінок) або метформіном (n=30, 12 чоловіків і 18 жінок) в дозі більше 1000 мг на добу з ЦД 2 та гіпертонічною хворобою I-II стадії 2 ступеня ($140 \leq \text{САТ} \leq 179$ і $90 \leq \text{ДАТ} \leq 109$ мм рт.ст. або з наявністю антигіпертензивної терапії на момент включення в дослідження) та ожирінням I-III ступенів за класифікацією ВОЗ ($30 \leq \text{ІМТ} \leq 45$ кг/м²) [22,23]. За критеріями включення в дослідження залучалися пацієнти із рівнем $\text{HbA}_{1c} \geq 7\%$ та $\leq 10\%$, які не повинні були отримувати ліпідознижувальної терапії впродовж ≥ 3 місяців до моменту включення в дослідження. З групи пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини, 6 (20%) пацієнтів отримували гліметірид, 13 (43%) – гліклазид, а 11 (37%) – глібенкламід. Усі пацієнти обох досліджуваних груп отримували антигіпертензивну терапію на момент включення в дослідження. Зокрема 76% пацієнтів у групі, що приймала ПСС, отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів до ангіотензину, 34% – бета-блокатори, 65% – діуретики, 39% – блокатори кальцієвих каналів. Водночас в групі, що отримувала метформін, 72% отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів до ангіотензину, 41% – бета-блокатори, 56% – діуретики, 28% – блокатори кальцієвих каналів.

Критеріями виключення з дослідження були: вік до 18 або старше 75 років, терапія іншими

цукрознижувальними препаратами, окрім метформіну та ПСС, терапія кортикостероїдами, що триває, діагностована анемія або гемоглобінопатія, гематокрит $< 40\%$ у чоловіків та $< 35\%$ у жінок, дихальна недостатність 3 ст., серцева недостатність 3-4 ст. за функціональною класифікацією NYHA, діабетичний кетоацидоз, прекома або кома, порушення функції нирок (у разі зниження кліренсу креатиніну < 60 мл/хв), гострі стани, які перебігають із ризиком розвитку порушення функції нирок, дегідратація, важкі інфекційні захворювання, гострі чи хронічні захворювання, які можуть призводити до розвитку гіпоксії, порушення функції печінки (за підвищення рівня АСТ та/або АЛТ у 3 рази вище верхньої межі норми), алкоголізм, період вагітності або годування груддю, наявність онкологічних захворювань (за винятком базаліоми шкіри), а також будь-які супутні захворювання, які, на думку дослідника, можуть вплинути на результати дослідження.

У пацієнтів обох груп досліджувалися показники ЖВА, а саме ШПХА та індекс аугментації. Дослідження ШПХА та індексу аугментації проводилося осцилографічним супрасистолічним методом за допомогою артеріографа TensioClinic фірми TensioMed (Угорщина) [24]. Дослідження проводилося в ранковий час натщесерце після 15-хвилинного відпочинку в положенні лежачи.

Визначення антропометричних показників: зросту й ваги із подальшим розрахунком ІМТ, а також окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) пацієнта здійснювали звичайними методами за допомогою ростоміру, вагів та сантиметрової стрічки. Вимірювання офісного АТ проводилося на апараті фірми Omron HEM-907 (Японія) тричі в положенні сидячи після п'ятнадцяти хвилин відпочинку на плечовій артерії на стороні, де показник АТ був вищим, із подальшим обчисленням середнього арифметичного з трьох показників. Вимірювання кількості жирової тканини (КЖТ) здійснювалося імпедансометричним методом за допомогою апарата Omron BF-307 (Японія).

Рівень адипонектину, лептину та імунореактивного інсуліну (ІРІ) в плазмі крові визначався за допомогою реактивів для імунферментного аналізу фірми DRG (Германія). Глікований гемоглобін (HbA_{1c}) визначали хроматографічним методом на апараті D-10 фірми BIORAD (США) за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System, Dual Program Recorder Pack (Франція). Рівень ліпідів крові (загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) та високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцери-

Оригінальні дослідження

дів) визначали колориметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Sapphire-400, Tokio Boek L.T.D. за допомогою реактиву Elitech diagnostics виробництва Seppin S.A.S. (Франція).

Дослідження проводилося із дотриманням усіх вимог Гельсінкської декларації, згідно з якою усі хворі дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Роль кількісних факторів як предикторів прогресування ЖВА оцінювали за допомогою регресійного аналізу, роль якісних факторів – за допомогою дисперсійного аналізу. Результати дисперсійного аналізу наведені у вигляді середнього (M) та похибки середнього ($\pm SE$), а також 95% довірчого інтервалу (95% CI). Результати регресійного аналізу наводяться у вигляді таблиць, які містять інформацію про коефіцієнт регресії (B) та його похибки (β), коефіцієнт кореляції (r), коефіцієнт детермінації (R^2) та рівень статистичної значущості моделі (p).

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів із різним типом цукрознижувальної терапії

Показник	Статистичні показники	Лікування	Лікування похідними	p
		метформіном	сульфонілсечовини	
Об'єм вибірки	N	30	30	
Середній вік (роки)	M \pm SE 95% CI	56,6 \pm 1,5 54,5 – 58,7	56,0 \pm 1,8 53,8 – 58,2	0,9
Стать (чоловіки/жінки)	N	12/18	17/13	0,3*
Тривалість ЦД (роки)	M \pm SE 95% CI	3,7 \pm 0,21 3,4 – 4,0	3,7 \pm 0,21 3,4 – 4,0	0,9
Індекс маси тіла (кг/м ²)	M \pm SE 95% CI	35,2 \pm 0,9 33,9 – 36,5	36,4 \pm 0,9 35,1 – 37,6	0,4
Кількість жирової тканини в чоловіків (%)	M \pm SE 95% CI	32,1 \pm 1,5 29,9 – 34,3	37,9 \pm 1,2 36,1 – 39,8	0,01
Кількість жирової тканини в жінок (%)	M \pm SE 95% CI	41,9 \pm 1,1 40,4 – 43,5	41,6 \pm 1,2 39,8 – 43,4	0,8
ОТ у чоловіків (см)	M \pm SE 95% CI	116,5 \pm 3,2 111,8 – 121,2	116,0 \pm 2,7 112,1 – 119,9	0,9
ОТ у жінок (см)	M \pm SE 95% CI	111,6 \pm 2,5 108,3 – 115,2	111,5 \pm 2,9 107,3 – 115,8	0,9
ОС у чоловіків (см)	M \pm SE 95% CI	114,2 \pm 2,9 109,9 – 123,5	113,2 \pm 2,4 109,6 – 116,75	0,8
ОС у жінок (см)	M \pm SE 95% CI	117,7 \pm 3,1 113,2 – 122,2	117,3 \pm 3,6 112,1 – 122,6	0,9
ОТ/ОС у чоловіків	M \pm SE 95% CI	1,02 \pm 0,01 0,99 – 1,04	1,02 \pm 0,01 1,00 – 1,03	0,8
ОТ/ОС у жінок	M \pm SE 95% CI	0,95 \pm 0,02 0,92 – 0,97	0,95 \pm 0,02 0,92 – 0,98	0,9
Офісний САТ (мм рт.ст.)	M \pm SE 95% CI	142,7 \pm 2,9 138,5 – 146,9	142,2 \pm 2,9 138,1 – 146,4	0,9
Офісний ДАТ (мм рт.ст.)	M \pm SE 95% CI	85,9 \pm 2,0 83,1 – 88,7	87,3 \pm 2,0 84,5 – 90,2	0,6
Індекс аугментації (%)	M \pm SE 95% CI	25,5 \pm 0,5 24,8 – 26,3	25,5 \pm 0,5 24,8 – 26,3	0,95
Швидкість пульсової хвилі в аорті (м/с)	M \pm SE 95% CI	10,3 \pm 0,16 10,1 – 10,5	12,1 \pm 0,16 11,8 – 12,3	0,001

Примітка: p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за кількісними показниками (критерій F Фішера) та статтю (критерій χ^2 позначений *).

Результати та їх обговорення

Аналіз показників досліджуваних груп пацієнтів проводився у два етапи. На першому етапі аналізу було проведено порівняння груп пацієнтів, що отримували різну ЦЗТ, за клінічними, антропометричними, гормональними та біохімічними показниками.

Вивчення факторів, які впливають на ЖВА у хворих із ЦД 2 з ожирінням та АГ на вибірці з 60 пацієнтів виявило наступні закономірності. Серед основних чинників, які впливають на ЖВА, був виділений фактор отримуваної хворими ЦЗТ, який проявлявся в тому, що пацієнти, які отримували метформін, мали вірогідно нижчу ШПХА, а саме 10,3 \pm 0,16 (95% CI: 10,1-10,5) порівняно з пацієнтами, які отримували ПСС – 12,1 \pm 0,16 (95% CI: 11,8-12,3) (p=0,001) (табл. 1). Водночас за індексом аугментації досліджувані групи статистично значуще не відрізнялися: у групі метформіну він становив 25,5 \pm 0,5 (95% CI: 24,8-26,3), а в

групі пацієнтів, які отримували ПСС – 25,5 \pm 0,5 (95 CI: 24,8–26,3) (p=0,95) (рис. 2).

Результати порівняльного аналізу анамнестичних, антропометричних та клінічних показників досліджуваних груп пацієнтів із ЦД 2, які отримували терапію метформіном чи ПСС, наведені в таблиці 1. На підставі цього аналізу був зроблений висновок про ідентичність порівнюваних груп за віковими, анамнестичними, антропометричними та клінічними ознаками.

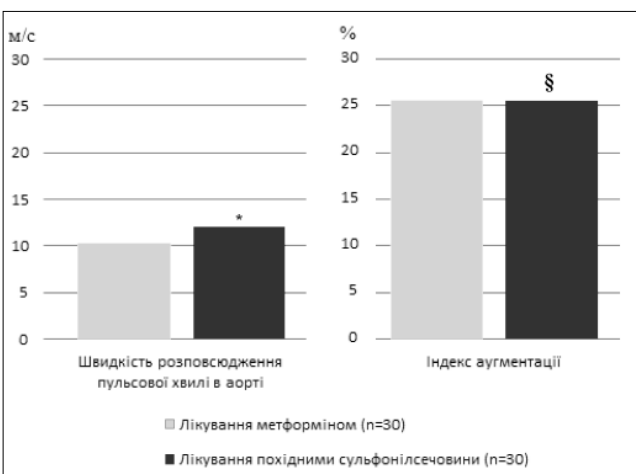
Основні відмінності порівнюваних груп стосувалися показників вуглеводного та ліпідного обміну, а також рівня гормонів жирової тканини (лептину, адипонектину та їх співвідношення). Результати порівняльного аналізу представлені в таблиці 2.

Отримані достовірні міжгрупові розбіжності деяких показників вуглеводного обміну (ІРІ та індекс НОМА-IR) і ліпідів (загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів), а також рівня гормонів жирової тканини (лептину, адипо-

Таблиця 2. Порівняння показників вуглеводного та ліпідного обміну, гормонів жирової тканини та функції нирок у пацієнтів із різним типом цукрознижувальної терапії.

Показник	Статистичні показники	Лікування метформіном	Лікування похідними сульфонілсечовини	p
Об'єм вибірки	N	30	30	
Глюкоза натще (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	9,6 ± 0,21 9,3 – 9,8	9,9 ± 0,21 9,6 – 10,2	0,2
HbA _{1c} (%)	M ± SE 95% CI	8,4 ± 0,12 8,2 – 8,6	8,5 ± 0,12 8,3 – 8,6	0,7
Імунореактивний інсулін (мкОд/мл)	M ± SE 95% CI	11,7 ± 0,86 10,5 – 12,9	21,5 ± 0,86 20,3 – 22,7	0,001
Індекс НОМА-IR	M ± SE 95% CI	4,9 ± 0,4 4,4 – 5,5	9,5 ± 0,4 8,9 – 10,1	0,001
Загальний холестерин (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	5,9 ± 0,09 5,7 – 6,0	6,4 ± 0,09 6,3 – 6,6	0,01
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	2,7 ± 0,13 2,5 – 2,9	3,7 ± 0,13 3,5 – 3,9	0,001
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	1,15 ± 0,02 1,12 – 1,19	0,85 ± 0,02 0,82 – 0,89	0,001
Тригліцериди (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	2,0 ± 0,17 1,7 – 2,2	3,5 ± 0,17 3,27 – 3,75	0,001
Лептин (нг/мл)	M ± SE 95% CI	20,5 ± 1,1 19,1 – 22,1	25,3 ± 1,2 23,8 – 26,7	0,001
Адипонектин (мг/мл)	M ± SE 95% CI	7,1 ± 0,36 6,5 – 7,5	4,4 ± 0,36 3,8 – 4,9	0,001
Співвідношення лептин/адипонектин × 10 ⁻³	M ± SE 95% CI	3,15 ± 0,33 2,76 – 3,62	6,3 ± 0,33 5,84 – 6,78	0,001
АЛТ (Од/л)	M ± SE 95% CI	33,96 ± 3,12 29,5 – 38,4	32,8 ± 3,17 28,4 – 37,4	0,8
АСТ (Од/л)	M ± SE 95% CI	27,9 ± 3,1 23,5 – 32,4	27,3 ± 3,1 22,8 – 31,6	0,8
Креатинін (ммоль/л)	M ± SE 95% CI	0,09 ± 0,003 0,084 – 0,095	0,08 ± 0,003 0,077 – 0,088	0,2
рШКФ (мл/хв./1,73 м ²)	M ± SE 95% CI	70,7 ± 3,8 65,2 – 76,2	82,3 ± 3,8 76,8 – 87,7	0,03

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм F Фішера; АЛТ – аланінамінотрансфераза, АСТ – аспаратамінотрансфераза, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою MDRD [25].

**Рисунок 2.** Показники жорсткості великих артерій, а саме швидкості пульсової хвилі в аорті (ШПХА) та індексу аугментації в пацієнтів із ЦД 2 з ожирінням та АГ, які отримували метформін або ПСС

* – p=0,001 при порівнянні ШПХА у двох групах пацієнтів, § – p=0,95 для порівняння індексу аугментації.

нектину та їх співвідношення) дозволили припустити, що вони є наслідком отримуваної хворими ЦЗТ та створюють передумови до прогресування ЖВА.

На другому етапі аналізу було проведено перевірку впливу деяких клінічних, антропометричних, гормональних та біохімічних чинників на прогресування ЖВА. В якості можливих факторів прогресування ЖВА розглядалися: демографічні та анамнестичні (стать, вік пацієнтів, тривалість захворювання діабетом), антропометричні (ІМТ, ОТ, ОС, співвідношення ОТ до ОС (ОТ/ОС), КЖТ, яка визначалася методом імпедансометрії. Окрім того, в якості можливих факторів прогресування ЖВА розглядалися також офісний систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск, показники вуглеводного обміну (рівень глюкози в плазмі крові натще, HbA_{1c}, ІРІ, НОМА-ІР), показники ліпідного обміну (загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцериди), а також рівень гормонів жирової

тканини (лептину, адипонектину та співвідношення лептину до адипонектину).

Вивчення факторів прогресування ЖВА проводилося на вибірках пацієнтів з урахуванням отримуваної ними цукрознижувальної терапії за допомогою регресійного аналізу. Результати дослідження в групах пацієнтів, які приймали метформін і похідні сульфонілсечовини, наведені відповідно у **таблицях 3 і 4**.

Регресійний аналіз дозволив виділити в переліку клінічних, антропометричних та біохімічних показників ті, що впливають на прогресування ЖВА, тобто сприяють розвитку атеросклерозу судин. Відповідно до результатів порівняння груп пацієнтів, які отримували різну ЦЗТ, представлених в таблиці 1, пацієнти з ЦД 2, які отримували метформін, мали нижчу ШПХА, що може свідчити про повільніші темпи прогресування атеросклерозу в них порівняно з пацієнтами, які отримували ПСС.

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Фактори прогресування жорсткості великих артерій у пацієнтів із ЦД 2, які отримували метформін

Залежна змінна	Незалежна змінна	Статистичний показник			
		$B \pm \beta$	r	R^2 (%)	P
Швидкість пульсової хвилі в аорті (м/с)	ІМТ (кг/м ²)	0,11 ± 0,03	0,53	28,9	0,002
	ОТ (см)	9,1 ± 1,9	0,66	43,8	0,001
	САТ (мм.рт.ст.)	5,5 ± 1,9	0,49	24,9	0,005
	ДАТ (мм.рт.ст.)	0,04 ± 0,01	0,38	14,9	0,03
Індекс аугментації (%)	ІМТ (кг/м ²)	0,23 ± 0,08	0,45	20,6	0,01
	ОТ (см)	0,11 ± 0,04	0,43	18,2	0,01
	Співвідношення лептин/адипонектин × 10 ⁻³	0,94 ± 0,37	0,42	18,2	0,01

Таблиця 4. Чинники прогресування жорсткості великих артерій у пацієнтів із ЦД 2, які отримували похідні сульфонілсечовини

Залежна змінна	Незалежна змінна	Статистичний показник			
		$B \pm \beta$	r	R^2 (%)	P
Швидкість пульсової хвилі в аорті (м/с)	ІРІ (мкЕД/мл)	0,1-6 ± 0,04	0,57	33,1	0,001
	НОМА-ІР	0,06 ± 0,02	0,51	26,3	0,003
	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	0,03 ± 0,01	0,51	25,7	0,004
	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	0,02 ± 0,005	-0,6	36,4	0,0005
	Тригліцериди (ммоль/л)	0,02 ± 0,008	0,44	19,6	0,01
	Лептин (нг/мл)	0,24 ± 0,05	0,62	39,3	0,0002
	Співвідношення лептин/адипонектин × 10 ⁻³	0,02 ± 0,007	0,53	28,4	0,002
Індекс аугментації, (%)	Кількість жирової тканини (%)	325,5 ± 136,1	-0,41	16,9	0,02
	ІМТ (кг/м ²)	394 ± 142,6	-0,46	21,4	0,01

Отримані нами результати свідчать про те, що тривале застосування деяких типів ЦЗТ може сприяти формуванню окремих факторів прогресування ЖВА, що має наступне пояснення. Особливістю досліджуваної популяції пацієнтів було те, що усі вони мали декомпенсований ЦД. Проте, як виявилось, ступінь компенсації вуглеводного обміну не справляв істотного впливу на прогресування збільшення ЖВА. Не впливали також на ступінь прогресування ЖВА такі відомі фактори серцево-судинного ризику як вік, стать, тривалість діабету. Виявилось, що за однакових умов декомпенсації діабету в досліджуваних пацієнтів двох груп на прогресування ЖВА чинили вплив інші фактори. Так, у хворих, які приймали метформін, факторами, які вірогідно впливали на ШПХА, були ІМТ, ОТ, САТ, ДАТ, а факторами, які впливали на індекс аугментації – ІМТ та ОТ. Водночас у групі пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини, на ШПХА вірогідний вплив справляли показники рівня ІРІ в плазмі крові, індекс НОМА-ІР, рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів, лептину та співвідношення лептин/адипонектин, а на індекс аугментації впливали кількість жирової тканини та ІМТ.

Хоча ці дві групи статистично значуще не відрізнялися за антропометричними показниками

(спостерігалася лише тенденція до збільшення ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС та КЖТ у хворих, які отримували ПСС, на відміну від групи хворих, які отримували метформін), проте відмічалася істотна різниця в рівні ІРІ в плазмі крові та виразності інсуліно-резистентності, яка оцінювалася за індексом НОМА-ІР. Можливо виявлення такої гіперінсулінемії пов'язано саме з притаманною хворим, які отримували ПСС, некомпенсованою резистентністю до інсуліну, яка до того ж була обтяжена нефізіологічною стимуляцією секреції інсуліну. Разом із тим, за нашими даними, хворі, які в якості цукрознижувальної терапії отримували метформін, мали нижчі рівні інсуліно-резистентності за індексом НОМА-ІР та інсуліну в плазмі крові.

Можливо, саме обтяженням стану інсулінорезистентності можна пояснити появу виразнішої дисліпідемії з вірогідно вищим рівнем проатерогенних ліпідів крові (загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів) та нижчим вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ в плазмі крові. Тому саме розвиток і обтяжений перебіг дисліпідемії внаслідок інсулінорезистентності та гіперінсулінемії в групі хворих, які отримували ПСС, ймовірно був тим чинником, який сприяв більшому прогресуванню атеросклерозу крупних артерій і збільшенню їх жорсткості. Навпаки, усунення інсуліно-резистентності і гіперінсулінемії за допомогою метформіну може справляти вазопротекторний вплив і сприяти, таким чином, профілактиці макроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД 2, як це було доведено в попередніх дослідженнях [26].

Цікавим також є той факт, що не зважаючи на лише тенденцію до збільшення ІМТ та КЖТ, а також інших антропометричних показників, за якими, як правило, оцінюється виразність абдомінального ожиріння (ОТ, ОС та ОТ/ОС), у групі пацієнтів, які отримували ПСС, на відміну від групи метформіну, спостерігався достовірно вищий вміст лептину в плазмі крові, який, як було доведено раніше, чітко корелює із кількістю білої жирової тканини в організмі [27]. Крім того, сут-

тевіше прогресування ЖКА, яке визначалося за більш високою ШПХА в групі пацієнтів, які отримували ПСС, на відміну від хворих, які отримували метформін, можна пояснити нижчим вмістом адипонектину, який справляє антиатерогенну дію [28].

Проведений аналіз дає нам також підстави стверджувати, що факторами розвитку ранніх стадій атеросклерозу крупних артерій у хворих на ЦД 2 є ожиріння та АГ. Вплив цих чинників може бути скоригований за допомогою заходів, спрямованих на зниження маси тіла, а також антигіпертензивною терапією. Проте, у пацієнтів із ЦД 2 на пізніх стадіях розвитку атеросклерозу ефективнішою може бути корекція цукрознижувальної терапії і зокрема заміна ПСС на метформін.

Висновки

1. Факторами прогресування жорсткості великих артерій у хворих на цукровий діабет 2-го типу є ожиріння та артеріальна гіпертензія, а також тип цукрознижувальної терапії.
2. Хворі на цукровий діабет 2-го типу, які приймають метформін, мають менше факторів ризику прогресування атеросклерозу порівняно з пацієнтами, які приймають в якості цукрознижувальної терапії похідні сульфонілсечовини.
3. Швидкість пульсової хвилі в аорті є надійним критерієм визначення ступеня прогресування жорсткості великих артерій, тому що цей показник чітко асоційований з іншими гормональними та біохімічними чинниками, які визначають основні механізми розвитку атеросклерозу.

Список використаної літератури

1. Bertoni A.G., Krop J.S., Anderson G.F., Brancati F.L. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders // *Diabetes Care*. 2002, 25, 3, 471-475.
2. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study // *Diabetes Care*. 2002, 25, Suppl. 1, 28-32.
3. Cardillo C., Nambi S.S., Kilcoyne C.M., Choucair W.K., Katz A., Quon M.J., Panza J.A. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm // *Circulation*. 1999, 100, 820-825.
4. Arcaro G., Cretti A., Balzano S., Lechi A., Muggeo M., Bonora E., Bonadonna R.C. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms // *Circulation*. 2002, 105, 576-582.
5. Piatti P.M., Monti L.D., Conti M., Baruffaldi L., Galli L., Phan C.V., Guazzini B. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans // *Diabetes*. 1996, 45, 316-321.
6. Del Prato S., Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2006, 55, 5, Suppl. 1, 20-27.
7. Fontbonne A., Charles M.A., Thibault N., Richard J.L., Claude J.R., Warnet J.M., Rosselin G.E., Eschwage E. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15 year follow-up // *Diabetologia*. 1991, 34, 356-361.
8. Pyorala K., Savolainen E., Kaukola S., Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 year follow-up of the Helsinki Policeman Study population // *Acta Med. Scand.*

(Suppl). 1985, 70, 38-52.

9. Welborn T.A., Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration // *Diabetes Care*. 1979, 2, 154-160.
10. Despres J.-P., Lamarache B., Mauriege P., Cantin B., Dagenais G., Mooranji S. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 952-957.
11. Modan M., Or J., Karasik A., Drory Y., Fuchs Z., Lusky A., Chetrit A., Halkin H. Hyperinsulinemia, sex and risk of atherosclerotic cardiovascular disease // *Circulation*. 1991, 84, 1165-1175.
12. Ferrara A., Barrett-Connor E., Edelstein S.L. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991 // *Am. J. Epidemiol.* 1994, 140, 857-869.
13. Welin L., Eriksson H., Larsson B., Ohlsson L.O., Sv rdsudd K., Tibblin G. Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men // *Diabetologia*. 1992, 35, 766-770.
14. Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today // *Diabetes Metab.* 2003, 29 (4 Pt 2), 6S28-6S35.
15. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. 2001, 37, 1236-1241.
16. Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H., Toyofuku M., Tasaki N., Okimoto T., Yamane K., Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study // *Circ. J.* 2005, 69, 259-264.
17. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A., Asmar R. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation*. 2006, 113, 657-663.
18. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness // *Diabetes & Metabolism*. 2008, 34, 21-26.
19. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* 2006, 27, 2588-2605.
20. Nurnberger J., Keflioglu-Scheiber A., Opazo Saez A.M., Wenzel R.R., Philipp T., Schaefer R.F. Augmentation index is associated with cardiovascular risk // *J. Hypertens.* 2002, 20(12), 2407-2414.
21. Song B.G., Park J.B., Cho S.J., Lee S.Y., Kim J.H., Choi S.M., Park J.H., Park Y.H., Choi J.O., Lee S.C., Park S.W. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population // *Heart Vessels*. 2009, 24(6), 413-418.
22. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. К.: ПП ВМБ, 2008. 80 с. (Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists on prophylaxis and care of arterial hypertension. Handbook to National Program of Prophylaxis and Care of Arterial Hypertension. Kyiv: PP VMB, 2008. 80 p.)
23. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
24. Baulmann J., Schillings U., Rickert S., Uen S., Dusing R., Illyes M., Cziraki A., Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods // *J. Hypertens.* 2008, 26(3), 523-528.
25. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* 1999, 130, 461-470.
26. Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., Majumdar R.S. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes // *Diabetic Medicine*. 2005, 22, 4, 497-502.
27. Redon J., Cifkova R., Laurent S., Nilsson P., Narkiewicz K., Erdine S., Mancia G. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome // *Journal of Hypertension*. 2009, 27, 3, 441-451.
28. Cui J., Panse S., Falkner B. The role of adiponectin in metabolic and vascular disease: a review // *Clin Nephrol.* 2011, 75, 26-33.

(Надійшло до редакції 7.04.2014)

VERTE

Показатели жесткости крупных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с ожирением и артериальной гипертензией в зависимости от вида сахароснижающей терапии

К.А. Зуев, В.И. Паньків, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Когут

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

Резюме. С целью изучения показателей ЖКА (скорости пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекса аугментации), а также оценки факторов, которые способствуют их прогрессированию, было обследовано 60 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией (АГ), из которых 30 пациентов в качестве сахароснижающей терапии (ССТ) получали производные сульфонилмочевины (ПСМ), а другие 30 пациентов – метформин. Установлено, что по величине индекса аугментации исследованные группы пациентов не отличались, в то же время СПВА была статистически значимо выше в группе ПСМ по сравнению с группой метформина. Факторами прогрессирования ЖКА у больных СД 2-го типа являются ожирение, АГ, а также тип ССТ. Показатель СПВА четко ассоциирован с гормональными и биохимическими показателями, которые определяют основные механизмы развития атеросклероза.

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, индекс аугментации, производные сульфонилмочевины, метформин.

Stiffness of large arteria in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity and arterial hypertension depending on the type of glucose lowering therapy

K.O. Zuyev, V.I. Pan'kiv, T.Yu. Yuzvenko, D.G. Kogut

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ukraine Ministry of Health

Summary. The purpose of our study was to estimate the index of stiffness of large arteria (SLA) (aortic pulse wave velocity (APWV) and augmentation index), and also estimate the predictors of progression of SLA in 60 patients with type 2 diabetes, obesity and arterial hypertension (AG), out of which 30 patients received sulfonylurea as glucose lowering therapy (GLT) and 30 patients received metformin. The augmentation index did not differ between the study groups of patients; at the same time, APWV was significantly higher in the sulfonylurea group compared with the metformin group. The factors of SLA progression for type 2 diabetic patients are obesity, arterial hypertension, and type of glucose lowering therapy. The index of APWV is strongly associated with hormonal and biochemical indices which determine the basic mechanisms for development of atherosclerosis.

Keywords: aortic pulse wave velocity, augmentation index, sulfonylurea, metformin.

УДК 616.379-008.64-036.22

Дослідження поширеності цукрового діабету, порушеної регуляції глюкози та антропометричні фактори ризику їх розвитку в мешканців літнього віку сільської місцевості України. Попередні дані

М.Д. Халангот¹,
В.І. Кравченко¹,
Ю.М. Писаренко²,
Н.В. Охріменко¹,
Н.Г. Лерман³,
В.А. Ковтун¹

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

²Макарівська центральна районна лікарня МОЗ України;

³Андріївська медична амбулаторія Макарівського центру первинної медико-санітарної допомоги загальної практики сімейної медицини.

Резюме. Дослідження поширеності цукрового діабету (ЦД) та порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) серед сільського населення України останні 20 років не проводилися, хоча критерії діагнозу діабету та умови життя людей суттєво змінилися. Представлені дані є результатами обстеження населення на наявність ЦД, ПТГ, порушеної глікемії натще (ПГН) та виявлення факторів ризику ЦД, проведеного у співпраці із закладами охорони здоров'я Київської області. У 99 осіб, випадково вибраних із загальної популяції 540 осіб у віці понад 53 роки, що постійно проживають в одному сільському населеному пункті і не були зареєстрованими хворими на ЦД, проведено тест толерантності до глюкози за критеріями ВООЗ (1999) з визначенням рівнів глюкози в плазмі венозної крові та антропометричні вимірювання: артеріальний тиск, зріст та вага з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), окружність живота, стегон, шиї. У 13,1% досліджених виявлено ЦД, у 19,2%

* 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

© М.Д. Халангот, В.І. Кравченко, Ю.М. Писаренко, Н.В. Охріменко, Н.Г. Лерман, В.А. Ковтун

Оригінальні дослідження

– ПТГ, у 12,1% – ПГН. Раніше ЦД був діагностований у 4,4% місцевих мешканців цієї вікової категорії, тобто, реальна поширеність хвороби може бути утричі вища за відому. Антропометричні порівняння серед жінок виявили зв'язок між збільшенням ІМТ, окружностей живота, стегон, шиї та належністю до групи ЦД. Ризик ЦД (за відношенням шансів – OR та його 95% конфіденційними інтервалами – CI), що пов'язаний із кожним додатковим 1 см окружності шиї, оцінений за моделлю логістичної регресії та стандартизований за статтю та віком, дорівнює 2,0 (95% CI 1,4-3,0), $p < 0,001$.

Ключові слова: сільське населення, цукровий діабет, порушена толерантність до глюкози, порушена глікемія натще, індекс маси тіла, окружність живота, окружність стегон, окружність шиї.

Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я, від цукрового діабету страждає більше 1,2 млн жителів України [1]. Проте у звіті експертів Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2010) стосовно нашої країни вказано на малу кількість відомих системі охорони здоров'я хворих на цукровий діабет другого типу (ЦД2) та відсутність епідеміологічних даних щодо ЦД2, які були б зареєстровані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [2].

Проведені раніше епідеміологічні дослідження поширеності ЦД2 та порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) в Україні [3] стосувалися обраних категорій міського населення (робітників промислових підприємств) та не включали сільське населення. Критерії ЦД, за якими підтверджували діагноз на сьогодні вже не діють.

Дослідження, спрямовані на виявлення ЦД2 в Україні, проведені протягом останніх років, нечисленні та, з епідеміологічної точки зору, мають суттєві недоліки. У 2002 р. в Коломийському районі Івано-Франківської області проводили скринінг щодо ЦД, який виявив серед 12096 осіб, що звернулися з метою обстеження, 387 (3,2%) хворих на ЦД [4]. А за даними дослідження осіб з 8 областей України, серед 4640 осіб ЦД2 виявлений у 13,7% [5]. Слід зазначити, що вказаний скринінг був організований для тих осіб, що мали чинники ризику наявності ЦД (надлишкова вага, артеріальна гіпертензія, анамнез гестаційного діабету, симптоми, які збігалися з симптомами хронічних ускладнень ЦД), що не дає можливості розглядати отримані дані як епідеміологічні характеристики загальної популяції України. Крім цього, у дослідженні в Івано-Франківській області застосовували експрес-метод визначення глікемії за допомогою портативних глюкометрів, але в такий спосіб не можна встановлювати клінічний діагноз ЦД через недостатній рівень точності.

Дослідники з ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН

України» (м. Харків) запропонували модель скринінгу ЦД2 [6], проте їх робота була спрямована на розробку скринінгу, який починався з напівкількісного вимірювання глюкози «візуальними» тестовими смужками, що знижує епідеміологічне значення отриманих даних.

Таким чином, розпочате нами дослідження спрямоване на ліквідацію існуючого дефіциту базових знань щодо епідеміології ЦД2 в Україні.

Метаболічний синдром (МС) визначають як сукупність чинників ризику розвитку ЦД2 та/або серцево-судинних захворювань, а ожиріння, головним чином вісцеральне, вважають домінуючою ознакою МС [7]. Традиційні антропометричні показники, такі як індекс маси тіла (ІМТ), окружність живота (ОЖ), відношення ОЖ до окружності стегон (ОЖ/ОС) вже давно використовують для оцінки вісцерального ожиріння та серцево-судинного ризику [7,8]. Нещодавно встановлено, що на додачу до цих антропометричних індексів, окружність шиї (ОШ) є незалежним передвісником розвитку серцево-судинної патології [9]. Ризик розвитку ЦД2 в цьому контексті окремо не вивчався, що актуалізує оцінку ОШ в межах нашого дослідження епідеміології ЦД2 та порушеної регуляції глюкози (предіабету) в Україні.

Матеріали та методи

У даній роботі представлені дані результатів дослідження, проведеного на добровільній основі та в співпраці з районним ендокринологом і сімейним лікарем, 100 жителів с. Андріївка Макаріївського району Київської області, рандомізовано вибраних за допомогою методу випадкових чисел і рівномірного розподілу із загальної популяції 540 осіб старших 53 років, що постійно проживають у даному населеному пункті і не були зареєстрованими хворими на ЦД, та підписали інформовану згоду на дослідження. Лише один

місцевий мешканець, який звернувся з проханням про обстеження самостійно, мав вік 49 років. У нього був діагностований ЦД, але його дані не враховані для оцінки поширеності гіперглікемії через брак інформації про групу ризику цього віку, проте його антропометричні показники долучили до загального аналізу. Віковий діапазон обстежених щодо поширеності гіперглікемії – від 54 до 84 років.

У досліджуваних осіб провели антропометричні вимірювання (маса тіла, зріст, окружність шиї, живота та стегон, артеріальний тиск). Маса тіла вимірювали за допомогою електронних ваг (KERN 440-4, Німеччина), ріст визначали за допомогою стандартного портативного стадіометра. Окружність живота, стегон та шиї вимірювали текстильною сантиметровою стрічкою, на рівні максимальних поперечних розмірів у положенні стоячи. ІМТ визначали як відношення маси тіла у кг до квадрата росту у метрах. Для вимірювання АТ застосовували сфігмоманометр та оцінку за звуками Короткова. Тиск вимірювали двічі з інтервалом 5 хвилин, у разі відмінностей результатів більше 10 мм рт.ст. проводили третє вимірювання, враховували середні арифметичні цих двох або трьох вимірювань.

Досліджуваним провели забір крові натще та через 2 години після вживання розчину глюкози (75 г глюкози/200 мл води). Плазму крові відділяли від клітин крові за допомогою центрифугування і зберігали зразки на холоді для подальших клініко-лабораторних досліджень.

У зразках плазми крові визначали рівні глюкози (глюкозооксидазний метод), глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c} , мікроколунковий варіант методу іонообмінної хроматографії) [10].

Категорії глікемії визначали за критеріями ВООЗ (1999): глікемія натще в плазмі венозної крові, що досягала рівня 7,0 ммоль/л та/або 11,1 ммоль/л після навантаження глюкозою, відповідала категорії ЦД; інтервал рівнів глюкози плазми 6,1-6,9 ммоль/л за умов нормального рівня глюкози після навантаження (менше 7,8 ммоль/л), вважали порушеною глікемією натще (ПГН); глікемія після навантаження глюкозою в інтервалі 7,8-11,0 ммоль/л вказувала на порушення толерантності до глюкози (ПГТ). Останні дві категорії об'єднують поняттям «порушена регуляція глюкози» та вважають факторами ризику розвитку ЦД2 [11].

Діагноз ЦД підтверджували визначенням HbA_{1c} (значення 6,5% вважали діагностичним щодо хронічної гіперглікемії – ЦД). В усіх випадках встановленого за результатами дослід-

ження ЦД діагноз підтверджувався районним ендокринологом шляхом визначення глікемії натще через кілька днів. З огляду на невелику кількість досліджених осіб, у разі виявлення глікемії за критеріями ПГТ та ПГН у однієї людини ці випадки відносили до категорії ПГТ.

Порівняння проводили за дизайном кросс-секційного дослідження [12]. Оцінювали також відношення шансів (Odds ratio – OR) та відповідні 95% довірчі інтервали (95% Confidential intervals – CI) для оцінки ризику подій у поперечних дослідженнях за допомогою моделі логістичної регресії [13]. Під час побудови регресійної моделі використали розподіл на квартилі. Регресійний аналіз для епідеміологічних оцінок ЦД запропоновано використовувати в публікації ВООЗ [12]. Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх середнє арифметичне значення та стандартне відхилення ($\bar{x} \pm SD$). Для оцінки розподілу якісних показників розраховували частоту прояву (у %), та визначали 95% CI за допомогою arcsin-перетворення [14]. В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$. При проведенні статистичного аналізу використовували пакет програм MedStat [15] та пакет SPSS 11.0. Для оцінки адекватного методу статистичного аналізу в кожному випадку порівняння рядів даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл даних не відрізнявся від нормального, використовували двобічний критерій t Стьюдента та порівнювали середні арифметичні. Якщо в одному чи обох рядах розподіл даних відрізнявся від нормального, використовували критерій W Вілкоксона. У таблицях для порівняння наведені медіани.

У ході підготовки дослідження розроблені та випробувані протоколи дослідження і верифікації діагнозу ЦД, налагоджена співпраця з первинною ланкою сільської медицини та районним ендокринологом.

Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних даних показав, що вік хворих незначно відрізняється між обома статтями. Антропометричні дані свідчать про гендерні відмінності індексу маси тіла, окружностей стегон та окружності шиї в чоловіків порівняно з жінками (табл. 1).

Ліки для зниження артеріального тиску вживала третина чоловіків та більше половини жінок, при цьому частка осіб з нормальним АТ (менше 140/90 мм рт.ст.), які не вживали ліки,

Таблиця 1. Гендерні, вікові та антропометричні характеристики учасників дослідження

Стать, кількість осіб	Вік, роки X (SD)	Індекс маси тіла, кг/м ² X(SD)	Окружність живота, см X (SD)	Окружність стегон, см., Me (95%CI)	Сист. АТ, мм. рт. ст., X (SD)	Діаст. АТ, мм. рт.ст., Me (95%CI)	Окружність шиї, см Me (95%CI)
Всього, 100	69,1 (9,2)	31,0 (7,0)	102,3 (16,4)	107 (106-110)	144,0 (22,8)	81 (80-85)	36,2 (36-37)
Чоловіки, 28	70,2 (11,4)	27,7 (4,7)*	99,0 (10,6)	98,5 (97-107)*	139,7 (19,5)	80 (75-85)	39 (37-40)*
Жінки, 72	68,7 (8,3)	32,2 (7,3)	103,5 (18,0)	110 (107-114)	145,7 (23,9)	85 (80-90)	36 (35-37)

Примітки: 1) артеріальний тиск наведено за даними вимірювання в день проведення ТТГ. Факт лікування препаратами для зниження підвищеного АТ під час розрахунку середніх рівнів не враховували. Відповідне лікування постійно отримували 8 чоловіків та 38 жінок; 2) * – $p < 0,001$, порівняно з жінками

серед чоловіків та жінок була однаковою.

Таким чином, досліджені особи ($n=100$; 72% жінок) мали середній вік 69,1 року, середній ІМТ 31,0 кг/м². Середній ІМТ та медіани окружності стегон та шиї в жінок були вищими, ніж у чоловіків ($p < 0,001$), тому для подальшого аналізу було вирішено провести окремі розрахунки за цими характеристиками в чоловіків та жінок із категорій, виділених за наявністю ЦД, предіабету чи нормальної глікемії (НГ).

Кількісна характеристика досліджених чоловіків та жінок за категоріями глікемії наведена в таблиці 2. Серед 99 досліджених осіб у віці понад 53 роки, що постійно проживають у селі, встановлено такий розподіл за глікемією: у 13,1% виявлено ЦД, у 19,2% – ПТГ, у 12,1% – ПГН. Раніше діагноз ЦД мали 24 (4,4%) місцеві мешканці цієї вікової категорії, тоді як очікувана кількість хворих на ЦД у віці понад 53 роки дорівнює 74 особам (табл. 2Б). Тобто, поширеність хвороби виявилася утричі вищою за раніше відому.

Антропометричні порівняння серед жінок виявили зв'язок між збільшенням ІМТ, окружностей живота, стегон, шиї та приналежністю до групи ЦД (порівняно з НГ). Для категорій ПГН та ПТГ у деяких випадках у жінок спостерігалася різниця цих показників порівняно з НГ (табл. 3, рисунок).

Для чоловіків подібного зв'язку між цими антропометричними характеристиками і категорією ЦД не виявлено порівняно з категорією НГ, що можна пояснити невеликою кількістю осіб у групах.

Порівняння співвідношення окружностей живота до стегон (ОЖ/ОС) у 13 чоловіків та жінок із групи ЦД із даними 54 осіб із НГ вказує на статистично значущу відмінність: 1,0 (0,07) та 0,91 (0,08) відповідно; $p < 0,001$. Такий результат не є несподіваним та може розглядатися як підтвердження достовірності вимірювань та проведеної категоризації.

Значно більший інтерес привертають дані про окружність шиї, збільшення величини якої виявилася фактором ризику розвитку ЦД у жінок:

ризик (відношення шансів – OR), пов'язаний із кожним додатковим 1 см ОШ дорівнює 2,0 (95% CI 1,4-3,0), $p < 0,001$; модель логістичної регресії, стандартизована за статтю та віком.

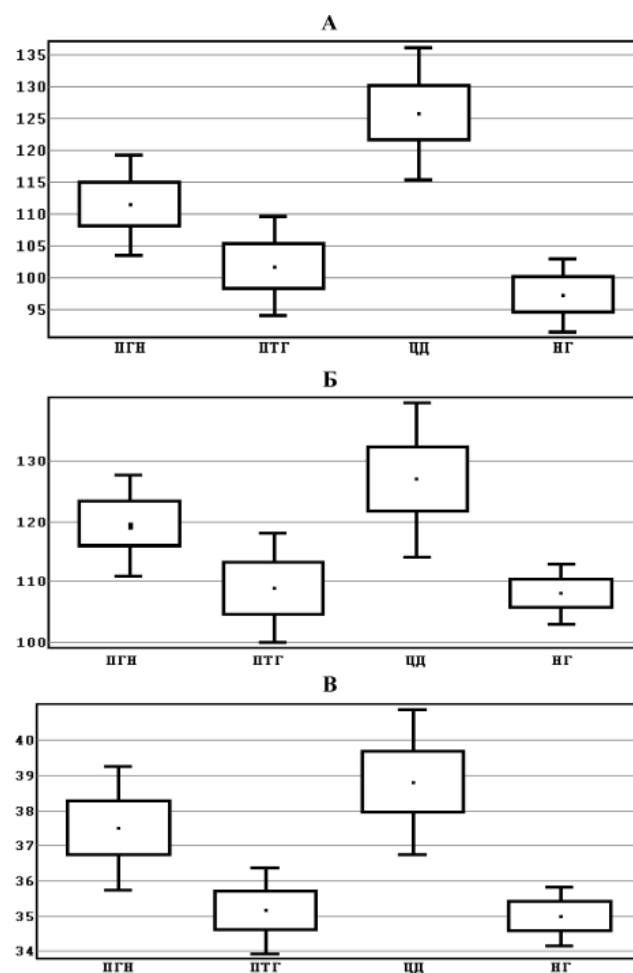


Рисунок. Антропометричні показники в жінок, що належать до різних категорій глікемії.

А - Окружність живота (см), Б - окружність стегон (см), В - окружність шиї (см) в жінок, що належать до різних категорій глікемії. ПГН – порушена глікемія натще; ПТГ – порушена регуляція глюкози; ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу; НГ – нормальна глікемія. Наведені середні значення (центри чотирикутників); середні похибки (відстань від центра до горизонтальної сторони чотирикутників); 95% CI (лінії, що виступають зверху та знизу поза фігурами).

Таблиця 2. Розподіл досліджених осіб за віком та категоріями глікемії: досліджена та очікувана кількість випадків

Вікова група, роки	Кількість осіб у вікових групах	Розподіл за категоріями глікемії							
		досліджені випадки				очікувані випадки			
		ЦД	ПТГ	ПГН	НГ	ЦД	ПТГ	ПГН	НГ
54-58	49	0	1	2	7	0	5	10	34
59-68	141	4	6	6	22	15	22	22	82
69-78	207	5	7	4	17	31	44	25	107
Понад 79	143	4	5	0	9	32	40	0	72
Загалом	540	13	19	12	55	71	104	65	300

Отримані епідеміологічні результати можна попередньо представити так: у 13,1% з досліджених сільських мешканців у віці понад 53 роки виявлено ЦД, у – 19,2% ПТГ, у 12,1% – ПГН. Раніше діагноз ЦД мали 24 (4,4%) місцеві мешканці цієї вікової категорії, тобто, реальна поширеність хвороби може бути утричі вища за відому. Лише 55,5% мешканців села у віці понад 53 роки не мали гіперглікемії чи порушень регуляції глюкози, а третина (33,3%) з представників цієї вікової категорії виявилася особами з предіабетом.

Такі результати щодо поширеності ЦД та ПТГ в осіб аналогічного віку приблизно збігаються із загальносвітовими оцінками, наведеними авто-

рами останнього огляду IDF. Так рис. 2.2, розміщений у 6-му виданні «Атласу діабету», вказує на поширеність ЦД у віці 55-75 років в діапазоні 15-20%, а поширеність ПТГ (згідно з рис. 2.4 цього ж видання) можна оцінити як 10-15% [16]. Не можна не вказати на розбіжності між існуючими світовими оцінками частки недиагностованого цукрового діабету і нашими результатами: за даними IDF, лише трохи менше половини хворих на

діабет в усьому світі не знають про наявність у себе цієї хвороби, для країн Європи частка недиагностованого діабету становить близько 30% [16]. За нашими даними, поширеність цієї хвороби в літніх сільських мешканців втричі перевищує відому системі охорони здоров'я.

Отримані результати планується підтвердити і уточнити на більшому матеріалі в ході продовження цього дослідження. Слід продовжити пошук нових та перевірку відомих факторів ризику з метою створення ефективної програми ранньої діагностики та профілактики ЦД.

Таблиця 3. Деякі антропометричні характеристики досліджуваних, розподілених за категоріями, виділеними щодо порушення глікемії

Категорія, кількість осіб	Середній вік, роки (SD)	Середній індекс маси тіла, кг/м ² (SD)	Середня окружність живота, см (SD)	Середня окружність стегон, см (SD)	Середній сист. АТ, мм. рт. ст., (SD)	Середній діаст. АТ, мм. рт. ст., (SD)	Середня окружність шиї, см (SD)
ЦД, 14							
Чоловіки, 6	69,1 (12,2)	32,0 ¹ (5,6), n=5	110,8 (12,0)	107,6 (8,0), n=5	160,4 (19,3)	86,4 (4,7), n=5	41,6 (2,1), n=5
Жінки, 8	71,8 (8,6)	38,7 ² (5,9)	125,8 ³ (12,4)	126,8 ⁴ (15,0)	160,6 (17,6)	90,7 (7,8), n=7	38,8 ⁵ (2,5)
ПГН							
Чоловіки, 1	57,0	28,1	90	97,0	125,0	82,0	39,0
Жінки, 11	66,5 (5,5)	37,2 ² (6,0)	111,5 (11,7)	119,2 (12,2)	141,4 (15,2)	87,1 (8,5)	37,4 ⁵ (2,8)
ПТГ, 19							
Чоловіки, 6	76,0 (10,7)	24,9 ¹ (3,6)	95,2 (8,9)	98,8 (5,1), n=5	136,8 (19,8)	76,7 (7,5)	38,0 ⁵ (2,5)
Жінки, 13	70,8 (8,4)	30,4 (6,9)	101,8 ³ (12,8)	108,7 (13,5)	144,1 (27,7)	81,8 (11,4)	35,1 (2,0)
НГ, 55							
Чоловіки, 15	68,1 (8,8)	27,3 (4,1)	97,3 (8,6)	100,5 (7,0), n=5	134,9 (16,3)	80,7 (9,6)	39,0 (2,9)
Жінки, 40	68,4 (9,4)	30,1 ² (6,8)	97,3 ³ (17,8) n=39	108,0 ⁴ (14,3) n=39	144,3 (25,2)	82,8 (13,0)	35,0 ⁵ (2,6) n=39

Примітки: ¹ – дисперсійний аналіз, множинні порівняння Шефе для ІМТ у чоловіків із ПТГ проти ЦД, $p=0,04$;

² – ІМТ у жінок із ПГН проти НГ, $p=0,03$; ЦД проти НГ, $p=0,01$;

³ – окружність живота в жінок: ЦД проти ПТГ, $p=0,01$; ЦД проти НГ, $p<0,01$;

⁴ – окружність стегон у жінок: ЦД проти НГ, $p=0,01$;

⁵ – окружність шиї в жінок: ЦД проти НГ, $p<0,01$; ПГН проти НГ, $p=0,004$; ЦД проти ПТГ, $p=0,02$.

Висновки

1. У співпраці із закладами охорони здоров'я (районна лікарня та сільська амбулаторія сімейної медицини) апробований дієвий алгоритм дослідження поширеності цукрового діабету та предіабету серед мешканців сільської місцевості.
2. Досліджено 99 осіб у віці понад 53 роки, що складає п'яту частину від усіх мешканців сільського населеного пункту цієї вікової категорії. У 13,1% з досліджених виявлений цукровий діабет, а третина (33,3%) досліджених із цієї вікової категорії є особами з предіабетом.
3. Раніше діагноз ЦД мали 4,4% місцевих мешканців цієї вікової категорії, тобто поширеність хвороби виявилася утричі вища за відому.
4. Окрім традиційних антропометричних факторів ризику вперше оцінена інформативність показника окружності шиї в досліджуваних із різними категоріями глікемії та доведена значимість збільшення цього показника в осіб із ЦД.

Подяка

Здійсненню дослідження сприяло укладання договору про співпрацю ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з установами охорони здоров'я Київської області. Вважаємо своїм приємним обов'язком висловити щирю подяку головному лікарю Макарівської районної лікарні МОЗ України П.А. Сидоренку та головному лікарю центру первинної медико-санітарної допомоги загальної практики-сімейної медицини С.В. Соломенку за плідну співпрацю. Окремо слід відзначити цінну практичну допомогу фельдшера Андріївської амбулаторії сімейної медицини М.С. Самусенка.

Список використаної літератури

1. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2009 рік // Огляд МОЗ України і Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. Київ. 2010. 13 с. (Key performance indicators endocrinological Service of Ukraine 2009 // Review of the Ministry of Health of Ukraine and State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci of Ukraine». Kyiv. 2010. –13 p.).
2. IDF Promoting diabetes care, prevention and a cure worldwide. Country Report UKRAINE, 2010 <http://www.idf.org/webdata/docs/idf-europe/Country%20report%20Ukraine%20pub.pdf> (last retrieved 15/05/2012).
3. Кравченко В.И., Чернобров А.Д. Некоторые результаты исследований по эпидемиологии сахарного диабета в Украинской ССР // Тез докл. Третьего съезда эндокринологов СССР. Ташкент: Медицина УзССР, 1989, 246. (Kravchenko V.I., Chernobrov A.D. Some

results of the study on diabetes mellitus epidemiology in Ukrainian SSR. Third Endocrinological Congress of USSR. Tashkent: Medicine UzSSR, 1989, 246).

4. Тронько М.Д., Паньків В.І. Клінічна ефективність та організація програми скринінгу цукрового діабету в Коломийському районі Івано-Франківської області. // Ендокринологія. 2005, 10, № 1, 5-14. (Tron'ko M.D., Pan'kiv V.I. Clinical efficacy and organization of screening for diabetes mellitus in the district Kolomyja, Ivano-Frankivsk region. // Endokrynologia. 2005, 10, N 1, 5-14).
5. Mankovsky B. The prevalence of undiagnosed type 2 diabetes mellitus in Ukraine // Diabetologia. 2007, 50, Suppl. 1, 376.
6. Кравчун Н.А., Казаков А.В., Караченцев Ю.И., Ильина И.М., Гончарова О.А. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. Харьков: Новое слово. 2010. 254 с. (Kravchun N.A., Kazakov A.V., Karachentsev Y.I., Ilina I.M., Goncharova O.A. Type 2 diabetes mellitus: screening and risk factors). Kharkiv: Novoe slovo. 2010. 254 p.).
7. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. // Diabet Med. 2006, 23, 469-480.
8. Poulitot M.C., Despres J.P., Lemieux S. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women // Am. J. Cardiol. 1994, 73, 460-468.
9. Zhou, Jing-ya Zhou, Hui Ge, Ming-fan Zhu, Li-jun Wang, Li Chen, Yao-zong Tan, Yu-ming Chen, Hui-lian Zhu. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome // Cardiovascular diabetology. 2013, 12, N 1, 76.
10. Tietz N.W. Clinical guide to laboratory tests, 3rd ed. Saunders Co, 1999.
11. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Geneva, 1999 <http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who/dmc.htm>.
12. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. Женева: ВОЗ. 1994. 259 с. (Byhlhol R., Bonyta R., Kelström T. Fundamentals epidemiology. Geneva: WHO. 1994. 259 p.).
13. Katz D., Baptists J., Azen S.F. Obtaining confidence intervals for the risk ratio in cohort studies // Biometrics. 1978, 34, 469-474.
14. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР Медицина. 2000. 256 с. (Sergienko V.I., Bondareva I.B. Mathematical statistics in clinical studies. M.: GEOTAR Medicine, 2000. 256 p.).
15. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2004, 8, № 1, 155-167. (Lyakh J.E., Gur'yanov V.G. Analysis of results of medicobiologic research and clinical tests in specific statistic packet MEDSTAT // Journal of hygiene and epidemiologia. 2004, 8, N 1, 155-167).
16. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. 2013.

(Надійшла до редакції 8.04.2014)

Исследование распространенности сахарного диабета, нарушенной регуляции глюкозы и антропометрические факторы риска их развития у пожилых жителей сельской местности Украины. Предварительные результаты

Н.Д. Халангот¹, В.И. Кравченко¹, Ю.М. Писаренко²,
Н.В. Охрименко¹, Н.Г. Лерман³, В.А. Ковтун¹

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

²Макаровская центральная районная больница МОЗ Украины;

³Андреевская медицинская амбулатория Макаровского центра первичной медико-санитарной помощи общей практики-семейной медицины

Резюме. Исследования распространенности сахарного диабета (СД) и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) среди сельского населения Украины последние 20 лет не проводились, хотя критерии диагноза диабета и условия жизни людей существенно изменились. Представленные данные являются результатами обследования населения на наличие СД, НТГ, нарушенной гликемии натощак (НГТ) и выявления факторов риска СД, проведенного в сотрудничестве с учреждениями здравоохранения Киевской области. У 99 человек, случайно отобранных методом равномерного распределения из общей популяции 540 человек в возрасте свыше 53 лет, которые постоянно проживают в одном сельском населенном пункте и не были зарегистрированы как больные СД, был проведен тест толерантности к глюкозе (ТТГ) по критериям ВОЗ (1999) с определением уровней глюкозы в плазме венозной крови и антропометрические измерения: артериальное давление, рост, вес с определением индекса массы тела (ИМТ), окружность живота (ОЖ), окружность бедер (ОБ), окружность шеи (ОШ). У 13,1% обследуемых был выявлен СД, у 19,2% – НТГ, у 12,1% – НГТ. Ранее СД был диагностирован у 4,4% местных жителей этой возрастной категории, то есть, реальная распространенность СД может быть в три раза больше, чем известная. Антропометрические сравнения среди женщин показали связь между увеличением ИМТ, ОЖ, ОБ, ОШ и принадлежностью к группе СД. Риск СД (по отношению шансов, OR и его 95% конфиденциальными интервалами, CI), связанный с каждым дополнительным 1 см окружности шеи, оцененный согласно модели логистической регрессии и стандартизированный по полу и возрасту, равняется 2,0 (95% CI 1,4-3,0), $p < 0,001$.

Ключевые слова: сельское население, сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, индекс массы тела, окружность живота, окружность бедер, окружность шеи.

Prevalence of Diabetes Mellitus, Impaired Glucose Regulation, and their anthropometric risk factors in elderly residents of rural Ukraine. Preliminary data

M.D. Khalangot¹, V.I. Kravchenko¹, Y.M. Pysarenko²,
N.V. Okhrimenko¹, N.G. Lerman³, V.A. Kovtun¹

¹State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine»;

²Makariv District Hospital;

³Andriyivska outpatient clinic, Makariv Primary Care Center.

Summary. The latest epidemiologic research of Diabetes Mellitus (DM) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) in Ukraine was conducted according to outdated criteria, and did not include rural population. This paper shows the first results of a new investigation, performed in association with health institutions of Kyiv region.

A glucose tolerance test, according to 1990 WHO criteria, determining glucose venous plasma levels, as well as anthropometric measurements (arterial blood pressure, height, weight, circumference of abdomen, hips, and neck) were performed in 99 individuals, randomly selected from a total population of 540 persons, who were permanent residents of rural communities, not registered as DM patients and older than 53 years old. DM was diagnosed in 13.1% of cases, IGT – in 19.2%, Impaired Fasting Glucose (IFG) – in 12.1% of cases. Previously only 4.4% of local residents of this age category had DM, therefore actual prevalence of this disease can be three times higher, comparing to what we know. Anthropometric analysis among women revealed an association between the increase of body mass index, abdomen, hip and neck circumference, and belonging to a DM group. DM risk (Odds Ratio - OR with 95% Confidential Intervals - CI) related to every extra 1 cm of neck circumference, assessed according to a logistic regression model and standardized by gender and age is equal to OR=2.0 (95% CI 1.4-3.0), $p < 0.001$.

Keywords: rural population, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, body mass index, abdominal circumference, hips circumference and neck circumference.

Інсиденталоми надниркових залоз: аспекти діагностики та вибору тактики ведення хворих

Л.А. Луценко¹,
А.М. Кваченюк²

¹Київський міський клінічний ендокринологічний центр;

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

Резюме. Широке використання сучасних інструментальних методів топічної діагностики дало поштовх до збільшення частоти виявлення інсиденталом надниркових залоз. Виявлення гормональної гіперсекреції та виключення злоякісного процесу є обов'язковими при виборі тактики ведення хворих із пухлинами надниркових залоз. Авторами представлено результати інструментальних і лабораторних методів діагностики 333 хворих з інсиденталомами надниркових залоз.

Ключові слова: інсиденталоми надниркових залоз, комп'ютерна томографія, кортизол, альдостерон, ренін, метанефрини.

На сьогоднішній день опубліковано ряд фундаментальних досліджень, в яких проаналізовано та узагальнено досвід діагностики та лікування інсиденталом надниркових залоз (ІН), а також наведено рекомендації щодо лабораторного обстеження хворих із патологією надниркових залоз. Перш за все, це алгоритм Національного інституту Здоров'я США (2002), рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської асоціації ендокринних хірургів (2009), Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium, (2005), The Diagnosis of Cushing's

Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2008); Guidelines for management of Patients with Primary Aldosteronism, 2008 [1-5]. Але, незважаючи на фундаментальність наведених досліджень, питання диференційної діагностики доброякісних та злоякісних ІН та вибору тактики ведення хворих вирішені не остаточно.

Матеріали та методи

Обстежено 333 хворих віком від 18 до 84 років, які вперше звернулися до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у зв'язку з виявленням ІН. Переважну більшість пацієнтів становили хворі жіночої статі – 67,9% (226 пацієнток). Пухлини правої надниркової залози (НЗ) виявлено у 218,

* 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

Таблиця. Розподіл обстежених хворих за нозологіями (клініко-морфологічна класифікація)

Нозологія	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість	%
Адренокортикальні аденоми (АКА):	263	79
кортикостероми	19	5,7
альдостероми	10	3,0
андростероми	5	1,5
гормонально-неактивні аденоми	229	68,8
Адренокортикальний рак (АКР), гормонально-неактивний	10	3
Метастази в надниркову залозу	3	0,9
Пухлини мозкової речовини надниркових залоз	39	11,7
Кісти	12	3,6
Гематоми	3	0,9
Ліпоми	1	0,3
Гемангіоми	1	0,3
Фіброми	1	0,3

лівої – у 105 та двосторонні – у 10 хворих. Розподіл хворих за нозологіями відображено в таблиці.

Всім хворим виконувалось комплексне обстеження, що включало лабораторні та інструментальні методи.

З метою топічної діагностики патології НЗ були використані методи ультразвукового дослідження (УЗД, за допомогою апарату Toshiba SSA-240A, Японія) та комп'ютерної томографії (КТ) НЗ та заочеревинного простору (апарати CT-9000HP та Brightspeed, обидва виробництва General Electric, США) з товщиною зрізу 3 та 5 мм. Внутрішньовенне «поширення» проводилося з використанням неіонних контрастних речовин – ультравіст, візіпак, омніпак.

Проводився аналіз наступних УЗ характеристик інсиденталом: розмір, форма, контури, ехогенність, структура, наявність інвазії та лімфаденопатії.

При проведенні КТ вивчалися такі ознаки пухлини: розмір ІН, форма, контури, структура, щільність (нативна, контрастна, градієнт щільності), що визначалася за одиницями Hounsfield (HU), наявність інвазії та лімфаденопатії.

Для оцінки функціонального стану НЗ в крові визначали вміст альдостерону, реніну, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), адренокортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу та альдостерон-ренінове співвідношення (АРС), у добовій сечі – рівні кортизолу та метанефринів імуноферментним, радіоімунологічним або імунорадіометричними методами за допомогою відповідних наборів фірми Amersham Radiochemical Centre (Велика Британія) і з використанням лічильника Access, Beckman Coulter (США) і аналізатора Sunrise PR-2100 TECAN (Австрія).

Результати та їх обговорення

У 182 (54,65%) хворих ІН вперше було діагностовано при УЗД, у 151 (45,35%) хворого – при проведенні КТ. У хворих з ІН, виявленими при УЗД, обов'язково проводилося КТ дослідження.

При аналізі результатів УЗД надниркових залоз були використані такі диференційно-діагностичні УЗ-критерії злоякісності, як розмір ІН більше 6 см, неправильна форма, нечіткі контури, наявність інвазії, лімфаденопатії, регіонарні (РМ) та/чи віддалені метастази (ВМ). В 11 з 13 хворих з ІН ($84,6 \pm 10,0\%$), які в подальшому були верифіковані як злоякісні пухлини, було можливо за допомогою даного методу діагностувати злоякісне ураження. Серед хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як аденоми, подібні «критерії злоякісності» були виявлені тільки в 16 ($13,3 \pm 3,1\%$) зі 120 хворих (хибно-позитивні результати). Та, незважаючи на це, частка хибно-позитивних результатів при доброякісних утвореннях є невеликою, а тяжкість патології у випадку злоякісності виправдовує відношення до ІН з вищеназваними ознаками як до злоякісних.

УЗ характеристики пухлин мозкового шару НЗ не мали суттєвих відмінностей порівняно з такими ж характеристиками аденом.

У 8 хворих за допомогою УЗД виявлено кісти НЗ, які характеризувалися анехогенністю та чітко окресленою ехопозитивною капсулою. В усіх хворих розміри кіст не перевищували 6 см. Це були утворення правильної форми, здебільшого (90,9%) з чіткими контурами. В 1 хворого виявлена неоднорідність структури завдяки наявності кальцинатів. Середній діаметр кіст за даними УЗД становив $4,1 \pm 0,4$ см.

За допомогою УЗД не вдалося візуалізувати ІН, виявленні при КТ, у 22 (14,6%) хворих, із них 20 (13,3%) хворих з аденомами та 2 (1,3%) – із пухлинами мозкової речовини. Максимальний діаметр утворень, які не візуалізувались при УЗД, не перевищував 4 см, за виключенням однієї аденоми діаметром 5,2 см.

Проаналізовано результати 213 КТ, із них – 143 результати досліджень хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як аденоми, 13 – з ІН, які в подальшому були верифіковані як злоякісні пухлини, 39 – з ІН, які в подальшому були верифіковані як пухлини мозкової речовини, 12 – як кісти, 3 – як гематоми, 1 – ліпома, 1 – фіброміома, 1 – гемангіома. При аналізі результатів КТ НЗ були використані такі диференційно-діагностичні КТ-критерії злоякісності, як розмір

Оригінальні дослідження

більше 6 см, неправильна форма, нечіткі контури, контрастна щільність >50 HU та/або градієнт щільності ≥ 20 HU, наявність інвазії, лімфаденопатії, РМ та/або ВМ. Особливо ретельно аналізувалися показники щільності.

У середньому нативна щільність злоякісних утворень достовірно вища, ніж доброякісних: $31,7 \pm 3,6$ HU та $9,6 \pm 5,0$ HU відповідно ($p < 0,05$). У хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як пухлини мозкового шару НЗ, нативна щільність становила в середньому $41,9 \pm 9,3$ HU, тобто суттєво не відрізнялася від нативної щільності злоякісних пухлин ($p > 0,05$). Серед ІН зі щільністю < 10 HU зустрічалися виключно аденоми ($p < 0,05$), то ж відповідно при виявленні ІН із нативною щільністю < 10 HU до неї потрібно ставитись як до потенційно доброякісної. Нативна щільність ≥ 10 HU зустрічалася з високою частотою у хворих з пухлинами різного характеру ($p < 0,05$).

Середня контрастна щільність ІН, які були верифіковані як злоякісні, була достовірно більша, ніж доброякісних: $65,9 \pm 5,5$ HU та $11,9 \pm 5,7$ HU відповідно ($p < 0,05$), що підтверджує більшу проліферативну та метаболічну активність злоякісних пухлин, ніж доброякісних. Серед 13 пацієнтів з ІН, які були верифіковані як злоякісні утворення, не було хворих, у яких пухлина не накопичувала б контраст та не підвищувала б свою щільність за даними КТ, у 2 (15,4%) хворих КТ-щільність підвищувалася менше ніж на 20 HU та в 11 (84,6 \pm 10,0%) – ≥ 20 HU. Після внутрішньовенного посилення за градієнта щільності ≥ 20 HU злоякісні утворення зустрічаються в 13,2 рази частіше ($p < 0,05$), ніж аденоми та майже з однаковою частотою порівняно з пухлинами мозкового шару НЗ.

Показник градієнта щільності >50 HU, був характерний для злоякісних утворень та для пухлин мозкового шару НЗ, його частота становила відповідно $23,1 \pm 11,7\%$ та $32 \pm 8,8\%$, що потребує для диференційної діагностики використання інших критеріїв, зокрема визначення метанефринів. У хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як злоякісні, рівень метанефринів добової сечі не виходив за межі норми, і дорівнював у середньому $199,5 \pm 3,8$ мкг/24 год. Тому, при виявленні ІН з градієнтом щільності >50 HU значення рівня метанефринів має абсолютну (100%) чутливість та специфічність щодо диференційної діагностики АКР та пухлин мозкової речовини НЗ.

Ознаки інвазії визначалися в 7 (53,9 \pm 13,8%) із 13 хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як злоякісні, що достовірно вище, ніж при УЗД ($p < 0,001$). У хворих з ІН, які були верифіковані як аденоми, КТ ознаки інвазії не визначалися. У 1 хворого з феохромоцитомою було

виявлено КТ ознаки інвазії, у 4 (10,3 \pm 4,9%) – збільшені лімфовузли заочеревинного простору (лімфаденопатія). Лімфаденопатія визначалась в 1 хворого з ІН, яка була верифікована як злоякісна, в 1 хворого з ІН, яка була верифікована як аденома, та в 4 – із пухлинами мозкового шару.

Аналіз результатів лабораторного обстеження хворих підтвердив виражений поліморфізм ІН, з переважанням гормонально-неактивних аденом, які склали 68,8% ($n=229$) серед усіх виявлених утворень. Лабораторні показники при обстеженні даних пацієнтів не виходили за межі референтних значень. Частота виявлення злоякісних пухлин становила 3,9% (13 пацієнтів), з яких АКР діагностовано у 3,0% (10 пацієнтів) серед ІН, метастази в НЗ – у 0,9% (3 пацієнти). При аналізі лабораторних даних хворих з ІН, які були верифіковані як злоякісні пухлини, підтверджено відсутність гормональної активності даних утворень.

Крім гормонально-неактивних пухлин, у 19 осіб (5,7%) виявлено АКА, асоційовані з синдромом Іценка-Кушинга (кортикостерома). Серед цих хворих у 36,8% випадків захворювання мало безсимптомний перебіг. За наявності скарг в більшості випадків вони мали неспецифічний характер та їх давність перевищувала 5 років (26,3%). Незважаючи на відсутність специфічної клінічної симптоматики, у хворих даної групи була виявлена надмірна секреція глюкокортикоїдів. У 15 (79%) осіб виявлено підвищену добову екскрецію кортизолу з сечею, середній рівень якої становив $623,2 \pm 48,0$ мкг/24 год. Гіперкортизолемія, у середньому $29,6 \pm 2,7$ мкг/дл, спостерігалася у 17 (89,5%) пацієнтів. Рівень АКТГ у 14 (73,7%) хворих даної групи не перевищував референтні значення, що може свідчити про АКТГ-незалежну гіперпродукцію кортизолу та має підтвердження в літературі [3,6].

Альдостероми виявлено у 10 (3,0%) хворих. Наявність гіперальдостеронізму було підтверджено високим рівнем АРС, що було використано як скринінговий тест, та альдостерону [4,7]. Рівень калію у 8 (80%) хворих з альдостеромами знаходився в межах референтних значень.

У нашому дослідженні серед ІН найрідше зустрічалися андростероми, які були виявлені у 5 пацієнтів (1,5%). При аналізі лабораторних показників у хворих з адренкортикальними аденомами з вірільним синдромом виявлено підвищення рівня ДГЕА-С у трьох випадках, у двох рівень ДГЕА-С відповідав верхній межі норми. Показники АКТГ знаходилися на нижній межі референтних значень і становили в середньому $9,6 \pm 0,6$ мкг/мл.

У 39 осіб (11,7%) з-поміж 333 обстежених хворих з ІН були визначені пухлини мозкової

речовини НЗ, 7 (18%) з яких становили феохромобластоми. За результатами лабораторних досліджень, 35 (89,7%) хворих мали підвищений рівень загальних метанефринів у добовій сечі, який у середньому склав $969,8 \pm 334,5$ мкг/24 год.

У 8 (3,5%) пацієнтів із пухлинами нехромафінного генезу, які були верифіковані як гормонально неактивні аденоми та мали КТ-щільність нижче за 26 НУ виявлено підвищення рівня загальних метанефринів у добовій сечі, середній рівень яких дорівнював $377,3 \pm 27$ мкг/24 год. При повторному обстеженні хворих із гормонально неактивними аденомами з підвищеним рівнем загальних метанефринів у добовій сечі рівень метаболітів знаходився в межах референтних значень, що свідчить про можливість хибнопозитивного підвищення рівня метанефринів у добовій сечі в пацієнтів за відсутності катехоламініпродукуючої пухлини.

Висновки

1. УЗД має переваги як скринінговий метод у зв'язку з його неінвазивністю та доступністю.
2. КТ дозволяє зробити висновок про характер ІН та використати характеристики новоутворення з метою виявлення злоякісності пухлини. Контрастна щільність >50 НУ та/або градієнт щільності ≥ 20 НУ підтверджують проліферативну та метаболічну активність пухлини.
3. Використання таких диференційно-діагностичних КТ критеріїв злоякісності, як розмір ІН більше 6 см, неправильна форма, нечіткі контури, контрастна щільність >50 НУ та/або градієнт щільності ≥ 20 НУ, наявність інвазії, лімфаденопатії, регіонарні та/чи віддалені метастази, дозволяє діагностувати злоякісне ураження. Чутливість методу КТ в диференційній діагностиці ІН при використанні вказаних критеріїв складає 100%, специфічність – $84,6 \pm 3,0\%$, точність – $85,9 \pm 2,8\%$.
4. При виявленні ІН солідної структури, КТ щільність якої нижча за 26 НУ, можливе хибнопозитивне підвищення рівня метанефринів у добовій сечі.

Список використаної літератури

1. NIH State of the Science Statement of management of the clinically in apparent adrenal mass (incidentaloma). NIH Consens. State Sci Stats. 2002, 19, N 2, 1-25.
2. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., Mannelli M., McNicol A., Tischler A. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2007, N 3 (2), 92-102.
3. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M., Stewart P., Montori V. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 93, N 5, 1526-1540.
4. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., Gomez-Sanchez C., Mantero F.,

Stowasser M., Young W., Montori V. Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации // Международный эндокринологический журнал. 2009, №4 (22), 99-111.

5. Zeiger M.A., Thompson G.B., Quan-Yang Duh, Hamrahian A., Angelos P., Elaraj D., Fishman E., Kharlip J. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma // Endocrine practice. 2009, V. Vol. 15, July – August, 1-20.
6. Большова Е.В. Клиника, диагностика и лечение болезни и синдрома Иценко-Кушинга // Здоровье Украины. 2007, № 10/1, 80-81. (Bolshova E.V. Clinical picture, diagnosis and treatment of Itsenko-Cushing disease and syndrome // Zdorov'ye Ukrainy. 2007, N 10/1, 80-81).
7. Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение // Артериальная гипертензия. 2004. 10, № 2, 109-114. (Podzolkov V.I., Rodionov A.V. Primary hyperaldosteronism: diagnostic and treatment // Arterialnaya Gipertenzia. 2004. 10, N 2, 109-114).

(Надійшла до редакції 29.04.2014)

Инсиденталомы надпочечных желез: аспекты диагностики и выбора тактики ведения больных

Л.А. Луценко¹, А.Н. Кваченюк²

¹Киевский городской клинический эндокринологический центр;

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

Резюме. Широкое использование современных инструментальных методов топической диагностики дало толчок к увеличению частоты выявления инсиденталом надпочечных желез. Выявление гормональной гиперсекреции, а также исключение злокачественного процесса являются обязательными при выборе тактики ведения больных с опухолями надпочечников. Авторами представлены результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики 333 больных с инсиденталомами надпочечных желез. **Ключевые слова:** инсиденталомы надпочечных желез, компьютерная томография, кортизол, альдостерон, ренин, метанефрины.

Adrenal gland incidentalomas: aspects of diagnosis and choice of patients' management strategy

L.A. Lutsenko¹, A.M. Kvachenyuk²

¹Kiev City Clinical Endocrinology Centre

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The widespread use of modern instrumental methods of topical diagnosis led to an increased frequency of detection of adrenal incidentalomas. The detection of hormone hypersecretion and exclusion of a malignant process are compulsory to choose the right tactics of management of patients with adrenal tumors. The authors present the results of instrumental and laboratory methods of diagnosis in 333 patients with adrenal incidentalomas.

Keywords: adrenal incidentalomas, computed tomography, cortisol, aldosterone, renin, metanephrines.

Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія як спосіб доопераційної діагностики новоутворень надниркових залоз

О.І. Галузинська,
А.М. Кваченюк,
С.А. Радзівський

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

Резюме. Вивчені можливості використання тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) для діагностики пухлин надниркових залоз. ТАПБ виконали в 123 пацієнтів за удосконаленою методикою під контролем УЗД. Інформативність ТАПБ пухлин оцінювали за стандартними показниками: чутливість, специфічність і точність. Значення цих показників коливались у межах 91-95%. ТАПБ дозволяє на доопераційному етапі отримати цитологічну характеристику пухлини, що має важливе значення для визначення тактики подальшого лікування. Серед обстежених пацієнтів у 56 діагностовано доброякісні, у 67 – злоякісні пухлини, а також метастази пухлин іншої локалізації в надниркові залози.

Ключові слова: пункційна біопсія, пухлини надниркових залоз, діагностика.

Пухлинні захворювання надниркових залоз відносяться до найважчих форм ендокринної патології, і в цілому ряді випадків за несвоєчасної діагностики та при неадекватному лікуванні, зокрема злоякісних пухлин, вони закінчуються летально. Якщо алгоритм діагностики гормонально активних пухлин цих залоз чітко встановлений, тактика обстеження при інсиденталомах (гормонально неактивних пухлинах), виявлення яких в останні роки суттєво активізувалося, досі залишається до кінця невизначеною. Дотепер серед фахівців немає єдності щодо підходів до лікування пацієнтів із випадково виявленими пухлина-

ми надниркових залоз, чітко не визначено показання до хірургічного лікування чи динамічного спостереження таких пацієнтів [1]. У літературі можна зустріти дуже суперечливі рекомендації щодо методів обстеження таких хворих і показань до оперативного лікування. Зважаючи ж на необґрунтовано завищеної оперативну активність щодо пухлин надниркових залоз, якість життя таких хворих знижується [2].

Поряд із проведенням ультразвукового дослідження, яке, до речі, не завжди дозволяє виявити пухлинне ураження надниркових залоз з причини незручного розташування цього органу, основними інструментальними методами діагностики вважають комп'ютерну (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ) [3]. Дані про семіотику променевих методів дослідження

* 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

досить широкі, проте їх інтерпретація відносно можливої злоякісності пухлини надниркових залоз вкрай суперечлива і до теперішнього моменту місце кожного з методів променевої діагностики в алгоритмі обстеження при інсиденталом надниркових залоз точно не визначено. Так, основна увага при діагностиці адренокортикального раку сконцентрована на кількісних показниках КТ, проте агресивність динамічного КТ-спостереження (1 раз на 6 міс.) за невеликими гормонально неактивними пухлинами ставить питання про індуковані онкологічні захворювання [4].

Чутливість сучасних радіологічних методів щодо виявлення пухлин надниркових залоз близька до абсолютної. Однак відсутність специфічних критеріїв злоякісності призвела до того, що основним критерієм оцінки злоякісного потенціалу пухлини та у вирішенні питання про необхідність операції у хворих на сьогодні є лише розмір новоутворення. Незважаючи на використання різних інструментальних методів, природу новоутворення можливо встановити лише при дослідженні матеріалу, отриманого за допомогою аспіраційної тонкоіголкової біопсії (ТАПБ) під контролем УЗД або КТ. Після впровадження цього методу дослідження масове проведення його усім пацієнтам без визначення точних показань і протипоказань до нього не продемонструвало поліпшення диференціальної діагностики інсиденталом, навпаки, воно призвело до значної кількості хибно-позитивних і хибно-негативних висновків, а подекуди і до збільшення кількості ускладнень [4, 5].

Незважаючи на можливість практичного використання ТАПБ у клінічній практиці при обстеженні хворих з інсиденталом надниркових залоз, на теперішній час відсутній єдиний стандартизований підхід до забору діагностичного матеріалу шляхом виконання ТАПБ гормонально неактивних пухлин надниркових залоз.

Метою роботи було вдосконалення методу забору матеріалу для доопераційної патоморфологічної верифікації природи інсиденталом надниркових залоз за допомогою ТАПБ.

Матеріали та методи

Було проведено 123 пункції гормонально неактивних новоутворень надниркових залоз. Середній розмір пухлини, яку пунктували, становив $5,1 \pm 1,2$ см (від 3,1 до 12 см). Перед виконанням маніпуляції всі пацієнти підлягали обстеженню, яке включало: загальноклінічні, лабораторні та

гормональні дослідження, а також проведення УЗД, КТ та/чи МРТ. За результатами обстеження визначали можливі протипоказання до проведення ТАПБ. Абсолютними протипоказаннями вважали наявність в анамнезі меланоми, підозру на феохромоцитому чи будь-яку гормонально активну пухлину кори надниркової залози.

Збір діагностичного матеріалу при виконанні ТАПБ на сьогодні виконують за двома методами:

- метод «вільної руки». Пухлина візуалізується під контролем УЗД, визначається положення пункційної голки, проте власне пункційна біопсія виконується без контролю УЗД;
- метод із використанням пункційних УЗ-датчиків та насадок для проведення голки. Більшість ультразвукових апаратів забезпечені датчиками з центральним пункційним каналом. У наших дослідженнях був використаний другий із підходів.

Процес включав три етапи:

- підготовчий, під час якого аналізували результати клініко-лабораторних даних, проводили оцінку ризиків та визначали можливі протипоказання до проведення дослідження. Хворих обов'язково інформували про заплановане дослідження, вони підписували поінформовану згоду на його проведення;
- ультразвуковий етап. Проводили УЗД з визначенням локалізації, розміру та ехоструктури утворення, його взаємовідношення з оточуючими органами і тканинами;
- передпункційний етап, який полягав у виконанні премедикації та місцевого знеболення (рішення про премедикацію приймали з урахуванням загального стану хворого, характеру і локалізації новоутворення; місцеву анестезію проводили майже в усіх випадках, за виключенням поверхневих пункцій тонкими голками).
- пункційний етап. Проведення пункції під контролем УЗД анехогенних рідинних утворень та утворень різного ступеня ехогенності. Використовували голки Chiba або «довга вісь» (COMPLETECHIBA, ECHOCIBA – зі сталі ECHONOX, що відбиває ехосигнал) діаметром від 0,6 до 1,2 мм. (22-18G) із внутрішнім стилетом та дуже гострою заточкою кінчика голки.

За отриманими даними розраховували чутливість, специфічність та точність результатів ТАПБ, використовуючи загально визнані методи [6].

На проведення досліджень був отриманий дозвіл від Комітету з питань біоетики Інституту.

Результати та їх обговорення

У результаті виконання діагностичного обстеження зазначеної групи хворих було розроблено наступний метод отримання матеріалу для подальшої цитологічної верифікації пухлин надниркових залоз.

Під контролем УЗД пацієнту в положенні на спині, животі або на боці проводили місцеву анестезію в ділянці проекції пункції. Під час проведення ТАПБ пацієнту пропонували затримати дихання. Це запобігає зміщенню голки під час проведення її до утворення. ТАПБ виконували в поздовжній площині сканування, оскільки рух внутрішніх органів здійснюється саме в цій площині. Для забору матеріалу рекомендуємо використовувати голки Chiba 18G довжиною 20 см із внутрішньою ріжучою гільзою, обмежувачем та сантиметровою розміткою.

При проведенні ТАПБ використовували критерій найменшої відстані до новоутворення надниркової залози. Проведення повороту канюлі призводило до ріжучого руху, внаслідок чого отримували аспірат чи «шматочок» тканини, які використовували для цитологічного дослідження. Власне критерій найменшої відстані та виконання ріжучого руху, що відрізняє такий підхід від того, що використовували раніше, дозволило отримувати достатню кількість матеріалу, для проведення цитологічних досліджень, результати яких у подальшому порівнювались з остаточним патоморфологічним заключенням.

Результати цитологічного аналізу були розділені на чотири групи: доброякісні, злоякісні, невизначені та неінформативні. У випадку невизначених результатів думки схилились у бік злоякісного процесу, тому такі пацієнти були прооперовані. У разі неінформативного результату проводили в динаміці УЗД моніторинг; пацієнтам у подальшому пропонували пройти повторне дослідження.

Із 123 обстежених пацієнтів за результатами цитологічних досліджень у 67 (54,5 %) було діагностовано злоякісні новоутворення надниркових залоз, у 56 (45,5 %) – доброякісні. Серед злоякісних новоутворень переважали пухлини, які були верифіковані як адренкортикальний рак (29 пацієнтів). Інші новоутворення були віднесені до нейробластом (10), парагангліом (4), а також ме-

тастазів раку легень (3), раку нирки (15), раку прямої кишки (2), раку печінки (2). Серед доброякісних найчастіше діагностували адренкортикальну аденому (30 пацієнтів) і кісти надниркових залоз (19), решта склали мезенхімальні пухлини (ліпони, гемангіоми, фіброми в 7 пацієнтів).

Дані порівняльного аналізу кількості цитологічних заключень щодо природи пухлинного утворення надниркових залоз, які збігалися з остаточним патоморфологічним висновком, наведені в **таблиці**.

Інформативність ТАПБ пухлин надниркових залоз оцінювали за стандартними показниками: чутливість (95,3 %), специфічність (91,5 %) та точність (95,3 %). Не стовідсоткова інформативність методу пояснюється недостатньою роздільною здатністю ультразвукової візуалізації пункційної голки та пухлини, особливо при характерних геометричних розмірах останньої менше 4 см, а також деякими обмеженнями цитологічних методів аналізу пункційного матеріалу. Проте отримані дані є співставними і навіть вищими за наведені в літературі (40-90 % [7-9]) і достатньо високими з точки зору клінічної практики.

Таким чином, вдосконалений підхід до проведення ТАПБ під контролем УЗД дозволяє підвищити її ефективність, своєчасно призначити адекватне лікування, що істотно впливає на продовження терміну життя онкологічних хворих. Відпрацювання удосконаленої техніки проведення ТАПБ, використання відповідних голок, чітка візуалізація утворення дозволяють отримати достатню кількість інформативного пункційного матеріалу для подальшого цитологічного дослідження практично в усіх випадках. Даний процес діагностики новоутворень кори надниркових залоз є малоінвазивним та інформативним, не потребує додаткового медичного забезпечення, що дозволяє проводити його за амбулаторних умов. Результат цитологічного дослідження отримують швидко, що істотно скорочує термін прийняття рішення щодо лікувальної тактики. При підтвердженні доброякісного характеру утворення в ряді випадків можна запобігти оперативному втручанню з наступним динамічним спостереженням за хворобою, контролюючи відсутність гормональної активності утворення та його розмір.

Таблиця. Інформативність проведених ТАПБ

Характер новоутворень за результатами патоморфологічних досліджень	Характер новоутворень за результатами ТАПБ (n=123)		
	доброякісний	злаякісний	невизначені та неінформативні результати
Доброякісний (n=56)	53 (94,6%)	–	3 (5,4 %)
Злаякісний (n=67)	–	62 (92,5 %)	5 (7,5 %)

Список використаної літератури

1. Молашенко Н.В., Юкина М.Ю., Солдатова Т.В., Рогаль Е.А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) // Проблемы эндокринологии. 2010, №1, 48-56. (Molashenko N.V., Yukina M.Y., Soldatova T.V., Rogal E.A. Sizable adrenal neoplasms (diagnosis and differential diagnostics) // Problemy endokrinologii. 2010, N 1, 48-56.)
2. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С. Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталома надпочечников // Эндокринная хирургия. 2009, №1 (4), 19-23. (Beltsevich D.G., Kuznetsov N.S., Soldatov T.V., Vanushko V.E. Adrenal incidentaloma // Endocrinnaya Khirurgia. 2009, N 1 (4), 19-23.)
3. Endocrine surgery. Schwartz A., Pertsemliadis D., Gagner M. (Eds.). New-York, Basel: Dekker. 2004. 712 p.
4. Лысенко М.А., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г. Современные подходы к дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников // Доктор. ру. 2010, № 7(58), 5-12. (Lysenko M.A., Kuznetsov N.S., Beltsevich D.G. Modern approaches to differential diagnosis of adrenal incidentalomas // Doktor. ru. 2010, N 7 (58), 5-12.)
5. Linos D.A. Adrenal incidentaloma (adrenoma) // Hormones. 2003, 2, N 1, 12-21.
6. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: уч. пособие для студ. мед. ин-тов -К.: Вища школа, 1991. 271 с. (Mintzer O.P., Ugarov B.N., Vlasov V.V. Methods of processing of medical information: Textbook for students of med. institutes. Kiev: Vyshcha shkola. 1991. 271 p.)
7. Бельцевич Д.Г., Солдатова Т.В., Кузнецов Н.С. и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // Проблемы эндокринологии. 2011, № 6, 3-8. (Beltsevich D.G., Soldatova T.V., Kuznetsov N.S. et al. Differential diagnostics of adrenal incidentalomas // Problemy endokrinologii. 2011, № 6, 3-8.)
8. Lumachi F., Borsato S., Tregnani A. et al. CT-scan, MRI and image-guided FNA cytology of incidental adrenal masses // Eur. J. Surg. Oncol. 2003, 29, N 8, 689-692.
9. Klooss R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // Endocr. Rev. 1995, 16, N 4, 460-484.

(Надійшла до редакції 30.04.2014)

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия как способ дооперационной диагностики новообразований надпочечников

О.И. Галузинская, А.Н. Кваченюк, С.А. Радзиевский

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

Резюме. Изучены возможности использования тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) для диагностики опухолей надпочечников. ТАПБ выполнили у 123 пациентов по усовершенствованной методике под контролем УЗИ. Инфор-

мативность ТАПБ опухолей оценивали по стандартным показателям: чувствительности, специфичности и точности. Значения этих показателей колебались в пределах 91-95%. ТАПБ позволяет на дооперационном этапе дать цитологическую характеристику опухоли, что имеет важное значение для определения тактики дальнейшего лечения. Среди обследованных пациентов у 56 диагностировали доброкачественные, у 67 – злокачественные опухоли, а также метастазы опухолей другой локализации в надпочечники.

Ключевые слова: пункционная биопсия, опухоли надпочечника, диагностика.

Fine-needle aspiration biopsy as a method for preoperative diagnosis of adrenal tumors

O.I. Galuzynska, A.M. Kvacheniuk, S.A. Radziewsky

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

Summary. The authors have studied the possibility of using fine-needle aspiration biopsy (FNAB) for the diagnosis of adrenal tumors. FNAB was performed to 123 patients according to an improved technique under ultrasound. Informativity of tumor biopsy was assessed according to standard criteria: sensitivity, specificity, and accuracy. The values of these parameters ranged within 91 to 95%. FNAB allows on preoperative stage to provide cytological characteristics of the tumor, which is important to determine the strategy of further treatment. Among the study patients, in 56 benign tumors, and in 67 malignant ones were diagnosed, as well as tumor metastases at other sites to adrenals.

Keywords: fine needle aspiration, adrenal tumor, diagnosis.

Предикторы фиброобразования у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа

А.К. Журавлёва,
Л.Р. Бобронникова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Целью исследования было изучить предикторы метаболических нарушений и их влияние на формирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Обследовано 125 пациентов: 61 пациент с НАЖБП и 64 больных с сочетанным течением НАЖБП и субкомпенсированного СД 2 типа. Контрольная группа состояла из 20 сопоставимых по возрасту и полу лиц. Результаты исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и снижение тканевых ингибиторов металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) у пациентов с сочетанным течением заболеваний могут наблюдаться на ранних стадиях метаболических нарушений в печени и являются предикторами прогнозирования развития и прогрессирования фиброза печени. Наличие корреляционной взаимосвязи между содержанием и активностью трансаминаз свидетельствовало о том, что интенсивность фибротических реакций у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа зависит от активности ферментов цитолиза. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и показателем НОМА-IR и обратная – между содержанием адипонектина и НОМА-IR доказывает, что инсулинорезистентность является предиктором формирования и фактором риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и уровнем С-реактивного протеина (СРП) и обратная – между содержанием ТИМП-1 и СРП подтверждала участие последнего в развитии и прогрессировании фиброза печени, а взаимосвязь между содержанием ММП-1 и триглицеридов указывала на влияние гипертриглицеридемии в развитии фиброза печени у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. Наличие различных стадий фиброза печени у пациентов с изолированным и сочетанным течением

* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

заболеваний свидетельствовало о том, что в формировании и прогрессировании фиброзных изменений в печени существенная роль принадлежала не только реакции воспаления печеночной паренхимы и выраженности жировой инфильтрации печени, а и нарушениям углеводного обмена. Сочетанное течение НАЖБП и СД 2 типа характеризуется усилением жировой инфильтрации печени и процессов фиброгенеза. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст пациентов более 45 лет, наличие артериальной гипертензии, дислипидемия, повышение уровня глюкозы крови натощак являются факторами, которые влияют на процессы фиброобразования в печени и находятся во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и воспалительными изменениями в ткани печени в условиях ее жировой инфильтрации.

Ключевые слова: фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа.

Поражение печени при сочетанном течении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа характеризуется прогрессированием заболевания, поскольку наличие последнего значительно увеличивает риск фиброобразования в печени [1]. Прогрессирование НАЖБП зависит от активности воспалительного процесса и интенсивности фиброобразования печеночной ткани [1-3]. Течение НАЖБП зачастую является доброкачественным, однако неалкогольный стеатогепатит может прогрессировать до цирроза печени и печеночной недостаточности. Возникающий дисбаланс между адипоцитокинами при НАЖБП и СД 2 типа может приводить к нарушениям липидного и углеводного обмена, что также способствует процессам фиброобразования печени [4,5]. В настоящее время отсутствует комплексный анализ влияния гормонов жировой ткани на формирование и прогрессирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Показатели тяжести и скорости прогрессирования стеатоза и фиброза являются наиболее важными параметрами течения заболевания, а их определение имеет решающее значение для выбора терапевтической тактики и мониторинга этой категории пациентов [1,2,6]. Ранее считалось, что фиброз печени – необратимый процесс, в настоящее время предложена модель, в которой замещение соединительной тканью рассматривается как репаративный процесс – ответ на хроническое поражение печени [3,6,7]. Ключевая роль в процессе фиброобразования принадлежит активированным звездчатым клеткам печени, которые являются продуцентами протеинов и тканевых коллагеназ [8,9]. Накопление фибриллообразующего коллагена приводит к нарушениям как метаболической, так и синтетической функции печени [4,8,10].

До недавнего времени наиболее достоверным подходом в диагностике стеатогепатита и фиброза печени считалась биопсия печени, однако ут-

верждается, что проведение биопсии ограничено инвазивным характером процедуры, вариабельностью результатов и риском развития осложнений [7,11]. Поэтому значительный интерес представляет неинвазивная диагностика фиброза печени (ФП), поскольку он является связующим звеном между воспалением печеночной ткани и формированием цирроза. Неопределенность прогноза НАЖБП при сочетанном течении с СД 2 типа и возможность трансформации в цирроз печени при этих состояниях [2,11,12] диктует необходимость поиска предикторов и ранних неинвазивных маркеров ФП, ответственных как за инициацию воспалительного процесса в печени, так и за развитие фибротических изменений.

Цель исследования – изучить предикторы метаболических нарушений и их влияние на формирование стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 125 пациентов: 61 пациент с НАЖБП, и 64 больных с сочетанным течением НАЖБП и субкомпенсированного СД 2 типа. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными. Средний возраст больных составил $56,4 \pm 4,6$ лет. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей. Диагностику СД 2 типа проводили согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005). Верификацию диагноза НАЖБП проводили на основании исследования функционального состояния печени (уровень трансаминаз, билирубина), а также ультразвукового исследования (УЗИ). Для характеристики функционального состояния печени определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатамино-

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Клинико-биохимическая характеристика обследованных пациентов (M± m)

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа (n=20)	НАЖБП (n=61)	НАЖБП+СД 2 типа (n=64)	p
	1	2	3	
ИМТ	24,3±1,8	25,7± 3,7	36,28± 4,6	p ₁₋₂ =0,79 p ₁₋₃ =0,094 p ₂₋₃ = 0,08
АсАТ, ммоль/л	0,44±0,03	0,86±0,08	1,4±0,12	p ₁₋₂ =0,0006 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0005
АлАТ, ммоль/л	0,53±0,07	0,96±0,09	1,53±0,5	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,21 p ₂₋₃ =0,32
АсАТ/АлАТ	0,63±0,3	0,76±0,7	1,06±0,9	p ₁₋₂ =0,89 p ₁₋₃ =0,75 p ₂₋₃ =0,79
ГГТП, МЕ/л	42,78±12,7	57,1±15,2	61,8±18,6	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,52 p ₂₋₃ =0,84
ГКН, ммоль/л	4,01±0,7	6,19±1,2	7,8±1,4	p ₁₋₂ =0,22 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,39
HbA _{1c} , %	4,8±0,6	5,1±0,9	7,9 ±1,4	p ₁₋₂ =0,84 p ₁₋₃ =0,17 p ₂₋₃ =0,13
НОМА-IR	1,6±0,7	3,6±0,24	5,1±0,39	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,002
ТГ, ммоль/л	1,5±0,4	4,1±0,8	5,3±1,2	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,41
ОХС, ммоль/л	4,2±0,8	4,91±0,7	5,64±0,81	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,28 p ₂₋₃ =0,50
ХС ЛПВП	5,2±0,6	4,6±0,4	4,1±0,6	p ₁₋₂ =0,39 p ₁₋₃ =0,27 p ₂₋₃ =0,50
ХС ЛПНП	0,92±0,2	1,4±0,1	1,8±0,4	p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₃ =0,15 p ₂₋₃ =0,35
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	226,0±23	212,0±38	202,0±44	p ₁₋₂ =0,80 p ₁₋₃ =0,72 p ₂₋₃ =0,86
Фибронектин, кг/мл	340,5±18,0	395,0±17,2	486,0±10,2	p ₁₋₂ =0,052 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
СРП, мг/л	2,85±0,21	7,75±0,28	8,64±0,34	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,05
ФНО-α, пг/мл	5,26 ± 1,3	10,2 ± 1,4	16,0 ± 2,2	p ₁₋₂ =0,028 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,03
Адипонектин, мкг/мл	15,7±0,97	12,6±1,2	7,1±1,5	p ₁₋₂ =0,096 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,049

трансферазы (АсАТ), соотношение АсАТ/АлАТ и γ-глутаматтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови по общепринятым методикам. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assessment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле: НОМА-IR = инсулин, мкЕД/мл × глюкоза, ммоль/л/22,5. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Содержание фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Протеиновый контур» (С.-Петербург, РФ). Концентрацию адипонектина в сыворотке венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами реактивов DRG (США).

Для определения наличия и степени фиброза печеночной ткани, а также оценки некрвоспалительной активности использовали диагностическую панель ФиброМакс, основанную на комбинации прямых и косвенных маркеров ФП. Проводили оценку биохимических показателей крови: АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, глюкозы, холестерина общего, ТГ, гаптоглобина, креатинина, альфа-2-макроглобулина (острофазовый протеин, активирующий звездчатые клетки), аполипопротеина А1 (составная часть внеклеточного матрикса). Показатели фиброза измерялись по шкале от 0,00 до 1,00, которая отображает стадию фиброза (F0, F1, F2, F3, F4) и степень некрвоспалительного процесса (A0, A1, A2, A3) по общепринятой международной системе METAVIR.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 с использованием критерия *t* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При анализе функционального состояния печени у пациентов с изолированным ва-

риантом течения заболевания и при сочетании НАЖБП и СД установлены достоверные различия активности цитолиза (**табл.1**).

У пациентов 3-й группы отмечалось достоверное повышение АлАТ в 2,5 раза у 62,3% пациентов и АсАТ в 2,3 раза у 48,5% ($p < 0,05$), тогда как эти показатели у пациентов с НАЖБП (2-я группа) были повышены соответственно в 1,8 раза у 38% и в 1,6 раза у 27,5% пациентов ($p < 0,05$). Отмечалось повышение ГГТП в 1,2 раза у 24,5% пациентов и ЩФ в 1,1 раза у 16,2% ($p < 0,05$) у пациентов 3-й группы. Гипербилирубинемия (в 1,2 раза, $p < 0,05$) определялась у 12% пациентов 3-й группы. Соотношение АсАТ/АлАТ было выше у пациентов с сочетанным течением заболевания и составило $1,06 \pm 0,9$ ($p < 0,05$), индекс НОМА-IR в 1,6 раза превышал показатели пациентов 2-й группы ($p < 0,05$). Нарушения липидного спектра крови характеризовались ростом уровня общего ХС в сыворотке крови в 1,4 раза у 47,2% пациентов 3-й группы ($p < 0,05$), тогда как у пациентов 2-й группы преобладала гипертриглицеридемия: уровень ТГ был повышен в 2,1 раза у 62,1% пациентов ($p < 0,05$). Отмечено снижение уровня тромбоцитов в сыворотке крови у 24% пациентов с сочетанным течением заболеваний и у 12% пациентов с НАЖБП, что свидетельствовало об увеличении активности воспалительного процесса в печени и вероятности развития фиброзных изменений в печени.

Анализ показателей коагуляционного гемостаза выявил повышение содержания в сыворотке крови фибронектина в 1,4 раза у пациентов с сочетанным течением заболевания в сравнении с контролем ($p < 0,05$), что способствовало прогрессированию апоптоза печеночных клеток. Установлено достоверное повышение показателя HbA_{1c} у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП, что свидетельствовало о негативном влиянии нарушений углеводного обмена на метаболические нарушения в печени ($p < 0,05$).

Уровень С-реактивного пептида (СРП) в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных ($p < 0,05$).

Наибольшее увеличение (в 2,1 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП ($p < 0,05$).

Полученные данные о влиянии гормонов жировой ткани на течение НАЖБП доказывают возможность участия этих гормонов в прогрессировании метаболических нарушений в печени и развитии фиброгенеза. При анализе гормональных показателей в группах обследованных больных наблюда-

лось достоверное увеличение уровня ФНО- α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение показателя в 4,1 раза ($p < 0,001$) наблюдалось при сочетании НАЖБП и СД 2 типа (**табл.2**). Уровень адипонектина у пациентов с сочетанным течением заболеваний был ниже, чем у пациентов 2-й группы и контрольной группы ($p < 0,001$). Установлена обратная связь между уровнем адипонектина и глюкозы ($r = -0,36$; $p < 0,001$), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = -0,32$; $p < 0,001$). Наличие корреляционной взаимосвязи между уровнем адипонектина и АлАТ ($r = -0,29$; $p < 0,05$) подтверждает участие адипонектина в альтерации печеночной паренхимы на стадиях трансформации стеатоза в стеатогепатит и фиброобразования в печени. Зарегистрировано достоверное увеличение содержания ФНО- α ($p < 0,05$) с максимальными показателями при сочетанном течении заболевания, что связано с развитием воспалительного процесса в печени.

При анализе содержания прямых маркеров ФП установлено достоверное повышение активности матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) у пациентов обеих групп, причем максимальные показатели отмечались у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, что подтверждает гипотезу о том, что сочетание НАЖБП и СД 2 типа способствует процессам гиперэкспрессии ММП, ускорению разрушения внеклеточного матрикса и формированию фиброза. У пациентов обеих групп наблюдалось достоверное повышение ММП-1 с максимальными значениями при сочетанном течении заболевания ($p < 0,05$). Также установлено снижение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в сравнении с группой контроля и изолированным течением НАЖБП. Установленная обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ММП-1 и общего белка сыворотки крови ($r = -0,36$; $p < 0,05$) свидетельствует о формировании воспалительного процесса в печени с дальнейшим развитием фиброза.

Таблица 2. Содержание прямых маркеров фиброза печени у обследованных пациентов ($M \pm SD$)

Показатели	Контрольная группа (n=20)	НАЖБП (n=61)	НАЖБП + СД 2 типа (n=64)	p
ММП-1, нг/мл	1,4 \pm 0,05	2,3 \pm 0,1	3,5 \pm 0,12	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,002$
ТИМП-1, нг/мл	142,4 \pm 21,5	133,6 \pm 20,2	121,6 \pm 17,8	$p_{1-2} = 0,10$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,03$

Результаты исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня ММП-1 и снижение (нет снижения – стоит убрать или подать иначе) ТИМП-1 у пациентов с сочетанным течением заболевания могут наблюдаться на ранних стадиях метаболических нарушений в печени и являются предикторами прогнозирования развития и прогрессирования фиброза печени. Установленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем адипонектина и ТИМП-1 ($r=0,56$, $p<0,05$) и обратная между уровнем адипонектина и ММП-1 ($r=-0,54$, $p<0,05$) свидетельствовала о том, что по мере снижения уровня адипонектина в сыворотке крови усиливается активность маркеров ФП, что подтверждает его участие в развитии и прогрессировании ФП у пациентов с сочетанным течением заболевания. Наличие корреляционной взаимосвязи между содержанием ММП-1 и активностью АлАТ ($r=0,76$, $p<0,05$) и АсАТ ($r=0,64$, $p<0,05$) свидетельствовало о том, что интенсивность фибротических реакций у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа зависит от активности ферментов цитолиза. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и показателем НОМА-IR ($r=0,74$, $p<0,05$) и обратная – между содержанием адипонектина и НОМА-IR ($r=-0,52$, $p<0,05$) доказывает, что инсулинорезистентность является предиктором формирования и фактором риска прогрессирования ФП у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа. Достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием ММП-1 и уровнем СРП ($r=0,68$; $p<0,05$) и обрат-

ная между содержанием ТИМП-1 и СРП ($r=-0,44$, $p<0,05$) подтверждали участие СРП в развитии и прогрессировании ФП, а взаимосвязь между содержанием ММП-1 и ТГ ($r=0,56$, $p<0,05$) указывала на влияние гипертриглицеридемии в развитии ФП у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа.

При оценке результатов проведенного теста ФиброМакс средние показатели фиброза в 1-й группе пациентов составили $0,19\pm 0,02$ ($p<0,05$), показатель активности некровоспалительного процесса – $0,16\pm 0,03$ ($p<0,05$), что соответствовало отсутствию фиброза (F0) и гистологической активности (A0). У 27% пациентов 3-й группы показатели фиброобразования находились в пределах $0,32\pm 0,05$ ($p<0,05$), что соответствовало стадии F1 (портальный фиброз без образования септ) и минимальной гистологической активности A1 – $0,34\pm 0,04$ ($p<0,05$); у 18% показатели портального фиброза с наличием единичных септ были в пределах $0,58\pm 0,07$ ($p<0,05$) (F2) и умеренной активности $0,54\pm 0,04$ ($p<0,05$) (A2) и у 7,5% пациентов – $0,69\pm 0,07$ ($p<0,05$) (F3) – фиброз множественных портоцентральных септ без цирроза и высокой гистологической активности A3 – $0,82\pm 0,09$ ($p<0,05$). При изучении данных пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа в 58% случаев преобладал фиброз 1 и 2 степени, у 12% пациентов наблюдалась 3-я степень фиброза. Установлена корреляционная взаимосвязь между степенью активности воспаления и тяжестью фиброза в печени ($r=0,54$; $p<0,05$).

Наличие различных стадий фиброза печени у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания свидетельствовало о том, что в формировании и прогрессировании фиброзных изменений в печени существенная роль принадлежала не только реакции воспаления печеночной паренхимы и выраженности жировой инфильтрации печени, но и нарушениям углеводного обмена.

С целью установления предикторов прогрессирования ФП был проведен корреляционный анализ между маркерами ФП и метаболическими показателями у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (табл.3).

Согласно степени ФП пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа пациентов – ФП 0-1 степени и 2-я группа с ФП 2-3-й степени. Установлено, что средний возраст пациентов без фиброза составил $43\pm 3,1$ лет, с признаками ФП – $46\pm 3,2$ года. В группе с признаками ФП в 97% случаев был повышен ИМТ, у 56% пациентов сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ), в 47% случаев – патология били-

Таблица 3. Клинико-метаболические особенности у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от степени фиброза печени ($M\pm 5D$)

Показатели	ФП 0-1 ст. (n=18)	ФП 2-3 ст. (n=21)	P
Возраст	43±13,1	46±11,2	0,45
ИМТ	28±5,9	32±6,8	0,059
Артериальная гипертензия (%)	29	68	
НОМА-IR	3,6±2,7	5,8±4,0	0,055
АлАТ, ммоль/г•л	0,88±0,2	1,38±0,8	0,01
АсАТ/АлАТ	0,97±0,30	1,09±0,48	0,37
ГГТП, Ед/л	4,8±3,4	7,8±3,8	0,01
ОХС, ммоль/л	4,6±2,8	6,5±3,9	0,09
Триглицериды, ммоль/л	3,1±1,27	5,6±3,67	0,009
HbA _{1c} (%)	6,9±3,2	7,6±2,5	0,44
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	7,6±3,5	8,8±2,2	0,20
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	222±38	180±52	0,03
СРП	5,75±3,28	8,64±4,34	0,026
ТИМП-1, нг/мл	165,4±82,5	105,0±58,2	0,01
Адипонектин, нг/мл	11,2±2,4	7,5±1,8	0,02

арной системы и в 67% – наличие хронического панкреатита ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение показателя НОМА-IR до $5,8 \pm 4,2$ ($p < 0,05$), уровней АЛАТ и ГГТП в 2,5 раза, соотношения АЛАТ/АсАт > 1 и достоверно максимальные показатели ГКН, HbA1c, ОХС и ТГ при наличии ФП 2-3-й степени. Пациенты с ФП 2-3-й степени имели достоверно более низкие концентрации адипонектина ($7,5 \pm 1,8$ нг/мл против $11,2 \pm 2,4$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст пациентов более 45 лет, наличие АГ, дислипидемия, повышение уровня ГКН являются факторами, которые влияют на процессы фиброобразования в печени и находятся во взаимосвязи с ИР и воспалительными изменениями в ткани печени в условиях ее жировой инфильтрации.

Выводы

Сочетанное течение НАЖБП и СД 2 типа характеризуется усилением жировой инфильтрации печени и процессов фиброгенеза.

Абдоминальное ожирение является ключевым фактором потенцирования метаболических нарушений в печени, что приводит к развитию воспаления и фиброза печеночной ткани.

Определение неинвазивных предикторов ФП (ММП-1, ТИМП-1) в комбинации с биохимическими маркерами (содержание в сыворотке крови АсАТ, АЛАТ, соотношения АЛАТ/АсАТ) и количество тромбоцитов указывает на наличие ФП у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Факторами, которые вызывают ФП при НАЖБП и СД 2 типа в условиях ИР, являются нарушение углеводного обмена, воспаление, гиперпродукция цитокинов (ФНО- α), дисбаланс адипоцитокинов, гиперкоагуляция крови и дисбаланс протеиназо-ингибиторной системы.

Список использованной литературы

1. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача. 2008, № 3, 77-80. (Drapkina O.M. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // Reference book of polyclinical doctor. 2008, N 3, 77-80).
2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. 2010, № 4 (54), 816. (Babak O.Ya. Reasons and metabolic consequences of non-alcoholic fatty liver disease // Contemporary Gastroenterology. 2010, N 4 (54), 816).
3. Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update // Digestive Diseases and Sciences. 2010, 55, 560-578.
4. Мамаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2008, 17, № 4, 35-39. (Mamaev S.N., Bagomedova N.V., Bogomolov P.O. Cytokine system in non-alcoholic steatohepatitis // Ros. Zhurnal gastroenterol., hepatol., coloproctol. 2008, 17, N 4, 35-39).

5. Bugianesi E., Pagotto U., Maninieta R. Plasma adiponectin in non-alcoholic fatty liver is related to hepatic insulinresistance and hepatic fat content, not to liver disease severity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 90, 3498-3504.
6. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України. 2009, № 1–2 (206-207), 63-65. (Tkach S.M. Distribution, course, diagnostics and strategy of non-alcoholic fatty liver disease treatment // Zdorov'ya Ukrainy. 2009, N 1-2 (206-207), 63-65).
7. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины // Новости мед. фарм. 2011, № 4, 354. (Chernyavskiy V.V. Non-alcoholic fatty liver disease as an integral problem of internal medicine // Novosti med. pharm. 2011, N 4, 354).
8. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM. 2010, 103, 71-83.
9. Nagymasi K., Reismann P., Racz K., Tulassay Z. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // Orv. Hetil. 2009, 150, N 48, 2173-2181.
10. Катеренчук В.І. Цукровий діабет типу 2. Діагностика та лікування на стадії предіабету // Міжнар. ендокринолог. журн. 2007, № 2 (8), 52-58. (Katerenchuk V.I. Type 2 diabetes mellitus. Diagnostics and treatment on the prediabetes stage // Mizhnarodnyi endokrynol. Zhurnal. 2007, N 2 (8), 52-58).
11. Obaiz M., Younossi M.J., Nugent C. Panel for obesity (relate steatohepatitis (NASH)) // Obes. Surg. 2008, 18, 1430-1437.
12. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator // Cell Biochem. Funct. 2009, 27, N 7, 407-416.

(Надійшла до редакції 19.03.2014)

Предиктори фіброзоутворення в пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та цукрового діабету 2 типу

А.К. Журавльова, Л.Р. Боброннікова

Харківський національний медичний університет

Резюме. Метою дослідження було вивчити предиктори метаболічних порушень та їх вплив на формування стеатозу і фіброзу печінки в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Обстежено 125 пацієнтів із НАЖХП та ЦД 2 типу: 61 пацієнт із НАЖХП і 64 хворих із поєднаним перебігом НАЖХП та субкомпенсованого ЦД 2 типу. Контрольна група складалася з 20 співставних за віком і статтю осіб. Результати дослідження свідчать про те, що підвищення рівня матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) і зниження тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТИМП-1) у пацієнтів із поєднаним перебігом захворювання можуть спостерігатися на ранніх стадіях метаболічних порушень у печінці та є предикторами прогнозування розвитку і прогресування фіброзу печінки. Наявність кореляційного взаємозв'язку між вмістом і активністю трансаміназ свідчило про те, що інтенсивність фібротичних реакцій у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу залежить від активності ферментів цитолізу. Достовірний кореляційний взаємозв'язок між вмістом ММП-1 та показником НОМА-IR і зворотний – між вмістом адипонектину і НОМА-IR доводить, що інсулінорезистентність є предиктором формування і фактором ризику прогресування фіброзу печінки в пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу. Достовірний коре-

ляційний зв'язок між вмістом MMP-1 та рівнем С-реактивного протеїну (СРП) і зворотний – між вмістом TIMP-1 і СРП підтверджує участь СРП в розвитку і прогресуванні фіброзу печінки, а взаємозв'язок між вмістом MMP-1 і тригліцеридами вказує на вплив гіпертригліцеридемії на розвиток фіброзу печінки в пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу. Наявність різних стадій фіброзу печінки в результатах проведеного тесту ФіброМакс у пацієнтів з ізольованим та поєднаним перебігом захворювання свідчить про те, що у формуванні та прогресуванні фіброзних змін у печінці суттєва роль належить не тільки реакції запалення печінкової паренхіми і виразності жирової інфільтрації печінки, а й порушенням вуглеводного обміну. Поєднаний перебіг НАЖХП та ЦД-2 характеризується підсиленням жирової інфільтрації печінки та процесів фіброгенезу. Отримані дані свідчать про те, що вік пацієнтів більше 45 років, наявність артеріальної гіпертензії, дисліпідемія, підвищення рівня глюкози натще є факторами, які впливають на процеси фіброзування в печінці знаходяться у взаємозв'язку з інсулінорезистентністю і запальними змінами в тканині печінки в умовах її жирової інфільтрації.

Ключові слова: фіброз печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу.

Predictors of fibrosis formation in patients with combined course of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

A.K. Zhuravlyova, L.R. Bobronnikova

Kharkiv National Medical University

Summary. The aim of the investigation was to study the predictors of metabolic disturbances and their effect on liver steatosis and fibrosis formation in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with type 2 diabetes mellitus (DM). 125 patients with NAFLD and DM type 2 were examined: 61 patients with NAFLD and 64 patients with combined course of NAFLD and subcompensated type 2 DM. The control group consisted of 20 persons comparable by age and sex. The results of the investigation testify that the increases of MMP-1 and TIMP-1 levels in patients with combined

course of diseases may occur on early stages of metabolic disturbances in liver and appear to be the prognostic predictors of liver fibrosis development and progression. The presence of correlation relationship between the content and the activity of transaminases indicates that intensity of fibrotic reactions in patients with combined course of NAFLD and type 2 DM depends on the activity of cytolysis enzymes. Reliable correlation between the content of MMP-1 and HOMA-IR index and inverse relationship between the content of adiponectin and HOMA-IR demonstrates insulinresistance as the predictor of formation and the risk factor of liver fibrosis progression in patients with combined course of NAFLD and type 2 DM. Positive correlation between the content of MMP-1 and the level of CRP and inverse correlation between the content of TIMP-1 and CRP confirm the role of CRP in liver fibrosis progression, and the correlation between the content of MMP-1 and triglycerides shows the influence of hypertriglyceridemia on the development of liver fibrosis in patients with combined course of NAFLD and type 2 DM. The presence of different stages of liver fibrosis on the results of FibroMax test in patients with isolated NAFLD and with combined course of the diseases testifies that formation and progression of fibrotic changes in liver depends not only on inflammatory reaction of liver parenchyma and severity of fatty liver but also on the disturbances of carbohydrate metabolism. The combined course of NAFLD and type 2 DM is characterized by exacerbation of fatty liver infiltration and processes of fibrogenesis. These findings indicate that the age of patients greater than 45 years old, the presence of arterial hypertension, dyslipidemia, the increase of fasting plasma glucose level are the factors that affect the processes of liver fibrosis and correlate with insulinresistance and inflammatory changes in fatty liver tissue.

Keywords: liverfibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus.

УДК 616.441-006.6-089.844

Профилактическая центральная диссекция шеи при папиллярных тиреоидных карциномах (обзор литературы и собственные исследования)

А.Е. Коваленко,
М.Ю. Болгов,
П.П. Зинич,
И.С. Супрун

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

Резюме. В статье обсуждены современные европейские тенденции выполнения профилактической центральной диссекции шеи при папиллярном раке щитовидной железы, определены показания и анатомические особенности выполнения операции. Отражен опыт клиники проведения профилактической диссекции центрального отдела шеи у 221 пациента с папиллярной тиреоидной карциномой.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, профилактическая центральная диссекция шеи.

Primum non nocere – в первую очередь, не навреди

23-25 мая 2013 г. в Берлине состоялась конференция Европейского Общества Эндокринных Хирургов (ESES) «Хирургия тиреоидного рака». Наибольшее количество дискуссий вызвал вопрос о выполнении профилактической диссекции лимфатических коллекторов центрального отсека шеи при папиллярной тирео-

идной карциноме. В последние годы эндокринными хирургами отмечено увеличение частоты рецидивирования регионарных лимфогенных йод-резистентных метастазов, что вызывает желание расширять объемы первичного хирургического лечения, а расширение вмешательства, несомненно, увеличивает риск ларингеальных и паратиреоидных осложнений.

С нашей точки зрения, наиболее приемлемым тезисом может быть мнение ведущего хирурга Ashok R. Shaha из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New-York): «Важно выбрать точку равновесия между риском рецидива и преимуществом элективной лимфодиссекции. Хи-

* 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

рургический опыт является важным фактором при обсуждении вопроса о профилактической центральной лимфодиссекции шеи».

Вопрос о выполнении профилактической центральной диссекции шеи при папиллярной карциноме щитовидной железы является одним из самых дискуссионных в мировой эндокринной хирургии. Рандомизированными исследованиями подтверждено, что в случаях выявления метастатического поражения лимфатических узлов шеи проведение радикальной диссекции соответствующей протяженности достоверно снижает риск развития локорегионального рецидива и улучшает выживаемость [1-4]. До настоящего времени не доказано, улучшит ли показатели рецидивирования и выживаемости проведение профилактической центральной диссекции шеи, позволяющей выявить недиагностируемые до операции микрометастазы.

Обсуждается вопрос о сложностях дооперационной ультразвуковой оценки лимфатических узлов VI уровня шеи в силу их скрытого расположения позади и ниже щитовидной железы, в отличие от лимфатических узлов II, III, IV, V уровней. Дооперационное подтверждение присутствия метастазов ультразвуковыми, цитологическими и рентгенологическими методами возможно только у 1/3 пациентов с папиллярными карциномами. Предполагается, что среди остальных 2/3 больных без явного дооперационного метастатического поражения послеоперационное морфологическое исследование диссектированных узлов позволит выявить метастазы в 30-80% наблюдений [1]. Частота морфологического выявления микрометастазов папиллярных тиреоидных карцином при негативном дооперационном обследовании достигает 50% и 30% – при маленьких карциномах до 7 мм в диаметре [2,3].

В связи с этим, появилось большое количество работ, подтверждающих, что выполнение профилактической центральной шейной диссекции при папиллярной тиреоидной карциноме снижает риск развития локальных рецидивов, но при этом приводит к увеличению частоты транзитной гипокальциемии [1,5-7].

Неоднозначные результаты были получены при оценке послеоперационных уровней тиреоглобулина в зависимости от проведенной центральной диссекции шеи. Sywak M. и соавт. [8] отметили достоверно низкий уровень тиреоглобулина у пациентов при выполнении центральной диссекции по сравнению с пациентами без вмешательства на лимфатических коллекторах [8]. Это мнение подтверждается не всеми авторами.

Высказано предположение, что эффективное снижение уровня тиреоглобулина может зависеть от многих факторов: полноты тиреоидэктомии, зависящей от хирурга, характера радиоидной аблации и объема шейной диссекции [9,10].

Анализ работ последних лет показал снижение частоты рецидивов и лучшие показатели выживаемости у пациентов, перенесших тиреоидэктомию с двусторонней диссекцией лимфоузлов VI уровня. Warczynski M. подтвердил 10-летнюю безрецидивную выживаемость 98% среди пациентов с диссекцией шеи против 92,5% в группе без диссекции [11].

Терминология хирургической анатомии

Центральная шейная диссекция (CCND). Это удаление или диссекция лимфатических узлов и жировой клетчатки, содержащихся в центральном отделе шеи, с сохранением магистральных сосудов, нервов и висцеральных структур, расположенных внутри и вдоль края анатомического пространства. Диссекция включает центральный отдел VI уровня шеи и может распространяться на центральный отдел VII уровня. Она может быть односторонней или двусторонней, с сохранением или удалением тимуса. Диссекция может быть выполнена с профилактической или терапевтической целью.

Центральный отдел VI уровня шеи. Содержит щитовидную железу и смежные предларингеальные, предтрахеальные и паратрахеальные лимфатические узлы. Сверху отсек ограничен подъязычной костью, снизу – яремной выемкой грудины, латерально с двух сторон – оболочками сонной артерии.

Центральный отдел VII уровня шеи. Содержит верхние медиастинальные лимфатические узлы от яремной выемки грудины сверху до плечевого ствола книзу. Отдел ограничен латерально оболочкой сонной и безымянной артерии с правой стороны и оболочкой левой сонной артерии слева. Вентрально отдел ограничен грудной и дорсально – трахеей.

Односторонняя центральная шейная диссекция. Центральная шейная диссекция предларингеальных, предтрахеальных и одной (ипсилатеральной) паратрахеальной групп лимфатических узлов.

Двусторонняя центральная шейная диссекция. Центральная шейная диссекция предларингеальных, предтрахеальных и обеих паратрахеальных групп лимфатических узлов.

Профилактическая диссекция центрально-

го отдела шеи (pCCND). Центральная шейная диссекция выполняется, когда метастазы в лимфоузлы не обнаружены предоперационной визуализацией или интраоперационной визуальной ревизией (клинически N_0).

Терапевтическая центральная шейная диссекция (tCCND). Центральная шейная диссекция с целью удаления клинически или рентгенологически видимых метастатических или подозрительных на метастаз лимфоузлов в центральном отделе.

Хирургическая анатомия центрального отдела шеи и ее значение для прогноза

Выполнение онкологической операции предусматривает знание критических точек хирургической анатомии, которые влияют как на послеоперационные осложнения, так и на радикальность лечения.

Роль и прогностическая значимость Дельфийских лимфатических узлов

Большинство авторов отмечают значимость поражения предкрикоидных ларингеальных узлов средней линии шеи (Дельфийских лимфатических узлов) в стадировании и прогнозе заболевания в связи с тем, что интратиреоидное лимфообращение в значительной степени дренируется через верхние полюса щитовидной железы. Частота поражения Дельфийских лимфатических узлов при тиреоидной карциноме велика и достигает 25% [12,13]. Присутствие метастазов в Дельфийских узлах, даже незначительных размеров в 3-4 мм, имеет высокую прогностическую значимость в оценке дальнейшего метастазирования в центральном отделе (N_1) – в три раза чаще [13] и в латеральном отделе (N_{1b}) – в девять раз чаще [14]. Дельфийские лимфатические узлы включены во все разновидности CCND, они должны удаляться при всех операциях по поводу тиреоидных карцином вместе с любой остаточной тканью пирамидальной доли, тем самым сводя к минимуму риск местного рецидива.

Паратрахеальные лимфатические узлы

Хирургическая анатомия подразумевает разделение паратрахеальных лимфатических узлов центрального отсека шеи на левые и правые.

Левые паратрахеальные лимфатические узлы с клетчаткой VI и VII уровней расположены кпереди от возвратного гортанного нерва и пищевода, краниально от тимуса, латеральнее трахеи и

медиальнее общей сонной артерии [15,16].

Правые паратрахеальные лимфатические узлы с клетчаткой VI и VII уровней расположены кпереди и кзади от возвратного гортанного нерва, занимая часто всю пара-эзофагеальную область. С целью полноты диссекции справа необходимо помнить об удалении правых паратрахеальных лимфатических узлов, расположенных не только впереди нерва, но и позади его [15]. При удалении как передней, так и задней групп правых паратрахеальных лимфоузлов предусматривается выделение и транспозиция правого возвратного гортанного нерва на всем протяжении. Паратрахеальные лимфоузлы заднего отдела мобилизуются кпереди и перемещаются под нервом в направлении передних лимфоузлов и клетчатки от уровня ствола *a.thyroidea inferior* и ниже [17].

Правосторонние паратрахеальные лимфоузлы, особенно задняя группа, являются наиболее частым местом резидуального и рецидивного метастазирования, что заставляет проводить их диссекцию практически при каждой тиреоидэктомии. Помимо этого, как правило, не представляется возможным оценить их поражение без иссечения и морфологического исследования, что еще раз подтверждает обоснованность концепции профилактической центральной диссекции лимфоузлов [18,19].

Тимус и претрахеальные лимфатические узлы

Шейные отделы верхних полюсов тимуса лежат в пределах центрального отсека шеи и представляют хороший ориентир хирургу для определения локализации нижних паращитовидных желез в зоне тиреотимического тракта. Целесообразно сохранять тимус при выполнении профилактической центральной диссекции шеи, используя его верхние полюсы для анатомического ориентира [20,16]. Нижнюю паращитовидную железу, особенно на стороне поражения опухолью, желателно выделить и сохранить на сосудистой ножке с остатком верхнего тимуса и отвести книзу, контролируя в ней характер ишемических поражений [15].

Послеоперационные осложнения профилактической центральной шейной диссекции

Большинство исследователей не выявили существенных различий в показателях временного или постоянного повреждения возвратного гортанного нерва у больных, перенесших профилактическую центральную диссекцию шеи с тиреоидэктомией по поводу папиллярной карци-

Огляди

номы щитовидной железы, в сравнении с пациентами, которым выполнена только тиреоидэктомия. Сравнение одно- и двухсторонней профилактической центральной диссекции шеи показало более высокую частоту случаев ларингеальной травмы при двухсторонней диссекции, но без достижения уровня статистической значимости [21,22].

Показано, что выполнение профилактической центральной диссекции достоверно повышало частоту транзиторного гипопаратиреоза [23-26]. Тем не менее, показатель стойкого гипопаратиреоза не был достоверно выше среди пациентов, которым выполнялась профилактическая центральная диссекция.

Следует подчеркнуть, что эти результаты были представлены высокоспециализированными отделениями эндокринной хирургии и несомненно, что при выполнении операции хирургами общего профиля уровень осложнений будет значительно выше. Имеет смысл проведение анализа частоты развития гипопаратиреоза при операциях с сохранением тимуса и васкуляризованных паращитовидных желез.

Влияние профилактической центральной диссекции шеи на частоту регионарного метастазирования

На развитие рецидива в лимфатических коллекторах шеи влияют такие факторы как различия в группах риска, неодинаковые условия проведения терапии радиоактивным йодом, объединенное включение всех региональных рецидивов, что требует проведения длительных проспективных многокогортных исследований. Тем не менее, среди пациентов, перенесших профилактическую центральную диссекцию шеи с тиреоидэктомией, риск развития регионарного рецидива в два раза ниже в сравнении с группой больных, которым выполнялась только тиреоидэктомия [25].

Влияние профилактической центральной диссекции шеи на послеоперационный уровень тиреоглобулина

Данные о влиянии профилактической центральной диссекции шеи на уровень тиреоглобулина противоречивы. Исследования Suwak подтвердили, что послеоперационные преабляционные уровни тиреоглобулина и доля атиреоглобулинемических пациентов прямопропорционально зависели от выполнения диссекции центрального отдела [27].

Необходимо однако отметить что в большин-

стве случаев эффективное снижение уровня тиреоглобулина может достигаться аблативным действием радиоiodа и что различия между пациентами с или без профилактической центральной диссекции шеи нивелируются через 6 месяцев после абляции [9]. Также следует отметить, что некоторые исследования не подтвердили снижения уровня тиреоглобулина или снижения поглощения радиоактивного йода при выполнении тиреоидэктомии с диссекцией лимфатических узлов VI уровня [10].

Дискуссионные вопросы выполнения профилактической центральной диссекции шеи

Наиболее важной положительной стороной выполнения профилактической диссекции центрального отдела шеи является возможность выявления микрометастазов в лимфоузлах VI и VII уровней с последующим более адекватным подбором дозы радиоiodа. Bonnet с соавторами подсчитали, что подтверждение отсутствия метастатического поражения удаленных лимфатических узлов центрального отсека позволяет снизить потребность в лечении радиоiodом до 30%, сохраняя радикальность лечения [28-30].

Профилактическое удаление лимфоузлов VI уровня, которые кажутся не пораженными, может выполняться либо в виде открытой операции, либо с минимальными осложнениями с помощью видео-подхода [31].

Отсутствие большой доказательной базы не позволяет до конца определить строгие показания для выполнения профилактической центральной диссекции шеи при папиллярной тиреоидной карциноме. В рекомендациях американской тиреоидной ассоциации указано, что «рутинная диссекция центрального отдела **может выполняться**» [32,33]. Спорным остается вопрос, нужно ли проводить центральную диссекцию при двусторонних или мультифокальных тиреоидных карциномах [34].

Обсуждается вопрос о протяженности профилактической центральной диссекции от одно-сторонней диссекции VI уровня на стороне поражения опухолью, до двусторонней центральной шейной диссекции с добавлением тимэктомии и диссекцией лимфатических узлов VII уровня [8]. Высказывалось мнение о необходимости и возможности выполнения односторонней центральной диссекции VI уровня при наличии папиллярных микрокарцином (опухолей менее 1 см) [35].

Следует соблюдать осторожность при расширении объема диссекции свыше рекомендованно-

го уровня во избежание увеличения осложнений. Необходимо отметить, что выполнение профилактической диссекции центрального отдела несет высокий риск осложнений и не должно проводиться рутинно при повторном вмешательстве в случаях окончательной тиреоидэктомии как завершающего этапа лечения.

Несомненно, что при более распространенных первичных тиреоидных опухолях высокого риска (T_3 и T_4) всегда оправдано выполнение центральной профилактической диссекции [36].

Следует отметить, что биопсия сторожевого лимфоузла, которую часто применяют в хирургии рака молочной железы, к сожалению, не всегда показывает достоверную картину метастатического распространения тиреоидных карцином, что ограничивает ее применение.

Отдел хирургии желез внутренней секреции Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины обладает опытом лечения 5261 пациента с папиллярными карциномами щитовидной железы, начиная с 1990 года, когда были отмечены первые наблюдения папиллярных карцином щитовидной железы у детей из регионов, пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы.

Папиллярные карциномы щитовидной железы, развившиеся у пострадавшего населения Украины в ранний послеаварийный период (1990-1997 гг.), отличались агрессивным течением. Распространенные опухоли категории T_3 и T_4 встречались достаточно часто – в 52,9% наблюдений, регионарное лимфогенное метастазирование N_{1a}

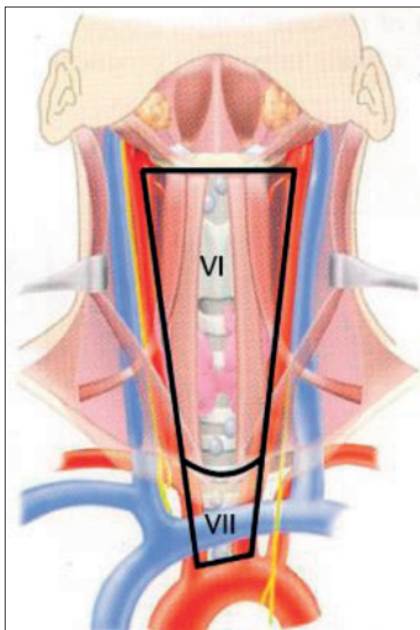


Рисунок 1. Центральный отдел VI и VII уровня шеи.

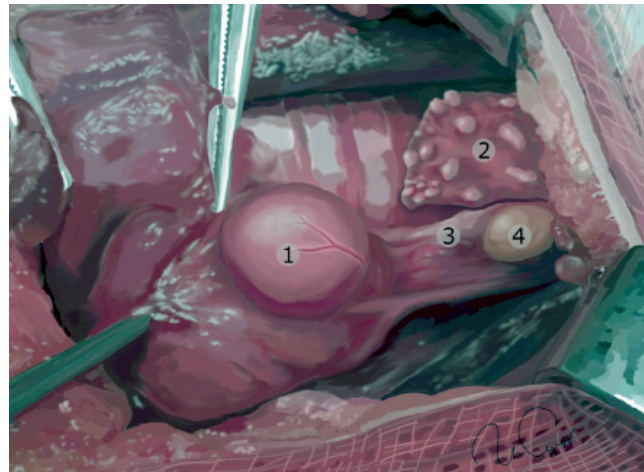


Рисунок 2. Этап тиреоидэктомии и срединной диссекции шеи

1. Карцинома правой доли щитовидной железы
2. Метастазы центрального отсека шеи VI уровня
3. Тирео-тимический тракт
4. Правая нижняя паращитовидная железа

и N_{1b} было подтверждено у 53,9% пациентов.

Высокий биологический потенциал злокачественности этих опухолей заставил хирургов перейти на более радикальную терапевтическую программу и выполнение тиреоидэктомии с шейной лимфаденэктомией в зависимости от распространенности процесса. Проведено 4436 (84,3%) тиреоидэктомий, 825 (15,6%) операций органосохраняющего характера при неопределенном цитологическом диагнозе, 2853 (54,2%) диссекций шеи различной протяженности.

С течением времени повышение качества ультразвуковой и цитологической диагностики позволило увеличить количество операций, проведенных на ранних стадиях развития карцином. Если в 1990-1997 гг. количество небольших карцином категории T_1 составило 23%, то в 1998-2005 гг. их количество возросло до 41,8%, а в 2006-2013 гг. достигло 62,6%. Закономерно, что уменьшилась доля пациентов с распространенными формами карцином категории T_3 и T_4 (1990-1997 гг. – 52,9% наблюдений; 1998-2005 гг. – 41,6% наблюдений; 2006-2013 гг. – 22,5% наблюдений).

Несмотря на улучшение ранней диагностики папиллярных тиреоидных карцином, даже маленькие опухоли у пациентов молодого возраста демонстрировали более агрессивное биологическое поведение. За три года (2010-2012 гг.) среди 313 пациентов (возрастная группа до 18 лет на момент Чернобыльской аварии) с папиллярной карциномой щитовидной железы категории pT_1 интратиреоидная диссеминация была отмечена в 26,8% наблюдений, регионарное метастазирование – у 21,7% больных.

Огляди

Обращает на себя внимание, что улучшение диагностики не повлияло на частоту развития рецидивных и резидуальных метастазов, которые стали приобретать йодрезистентный характер. Повторные операции по поводу метастазов выполнены в 8,3% наблюдений.

С 2008 года в нашем отделении выполнение тиреоидэктомии по поводу папиллярной карциномы стало чаще дополняться профилактической диссекцией лимфатических коллекторов центрального отдела шеи. Это были наблюдения цитологически подтвержденных карцином без дооперационных доказательств метастазирования по данным ультразвукового исследования и макроскопической интраоперационной визуальной оценки. Отмечено, что проведение систематической центральной лимфодиссекции позволило значительно увеличить частоту выявления метастазов в лимфатических узлах VI уровня. Среди 221 пациента «чернобыльского возраста» при проведении профилактической диссекции центрального отдела шеи микрометастазирование морфологически выявлено в 59,2% наблюдений. Отработка хирургической техники проведения оперативного вмешательства не увеличила уровень ларингеальных и паратиреоидных осложнений (стойкий ларингеальный парез – 2,1%, стойкий гипопаратиреоз – 0,8%).

Итоги и рекомендации

В обсуждении рациональности проведения профилактической центральной диссекции шеи при папиллярном раке щитовидной железы на первое место выходит классический тезис о радикальности расширения объема хирургического вмешательства и риске развития специфических осложнений тиреоидных операций – ларингеальных нарушениях и паратиреоидной недостаточности.

При определении показаний к профилактическому удалению лимфатических узлов центрального отсека шеи следует помнить, что:

- субклиническое микрометастазирование папиллярных тиреоидных карцином в лимфатические узлы VI уровня встречается достаточно часто;
- выполнение профилактической центральной диссекции снижает часто встречающуюся потребность в повторной операции при центральном рецидиве и увеличивает долгосрочную выживаемость;
- предоперационная ультразвуковая оценка характера метастатического поражения центрального отдела шеи при наличии щитовидной железы ненадежна;

- интраоперационная визуальная и пальпаторная оценка лимфогенного микрометастазирования также ненадежны;
- выполнение профилактической центральной диссекции позволяет улучшить стадирование опухоли и стратификацию абляции радиодом, может снизить послеоперационные предабляционные уровни тиреоглобулина, что немаловажно для снижения эффекта радиационного облучения.

Европейское общество эндокринных хирургов предлагает стратифицировать выполнение профилактической центральной диссекции VI и VII уровней шеи по риску. Стратификация риска позволяет определить природу и прогнозировать исход заболевания. Поэтому, при выборе объема оперативного вмешательства следует помнить, тезис Ashok R. Shaha, что «рецидивы в группе низкого риска, требующей повторной операции центральной лимфодиссекции, довольно редки, а в группе высокого риска, очевидно, неизбежны».

В целом, проведение профилактической диссекции центрального отдела шеи оправдано при крупных карциномах категории T₃ и T₄, у пациентов в возрасте старше 45 или младше 15 лет, у пациентов мужского пола, при двусторонних или мультифокальных тиреоидных опухолях, в случаях дооперационно подтвержденного поражения латеральных лимфоузлов шеи.

Возможно воздержаться от профилактической центральной диссекции у пациентов с карциномами очень низкого риска, у женщин моложе 45 лет с односторонними монофокальными опухолями T_{1a}.

Необходимо отметить, что до настоящего времени в когорте пострадавшего от радиации населения Украины сохраняется высокий риск развития папиллярных тиреоидных карцином, достаточно агрессивных по своему поведению, что требует проведения тиреоидэктомии с профилактической центральной диссекцией шеи у многих этой группы.

В любом случае, профилактическая центральная диссекция должна выполняться только хирургами, имеющими соответствующие знания, опыт и умеющими тщательно оценивать свои результаты в ходе выполнения этой операции.

Список использованной литературы

1. Pereira J.A., Jimeno J., Miquel J., Iglesias M., Munne A., Sancho J.J., Sitges-Serra A. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma // *Surgery*. 2005, 138, N 6, 1095-1100.

2. Lee K.J., Cho Y.J., Kim S.J., Lee S.C., Kim J.G., Ahn C.J., Lee D.H. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size // *World J. Surg.* 2011, 35, N 2, 318-323.
3. Yu X.M., Wan Y., Sippel R.S., Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases // *Ann. Surg.* 2011, 254, N 4, 653-660.
4. Shaha A.R. Central compartment dissection for papillary thyroid cancer // *Br. J. Surg.* 2013, 100, N 4, 438-439.
5. Scheumann G.F., Gimm O., Wegener G., Hundeshagen H., Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer // *World J. Surg.* 1994, 18, N 4, 559-567.
6. Tisell L.E., Nilsson B., Molne J., Hansson G., Fjalling M., Jansson S., Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection // *World J. Surg.* 1996, 20, N 7, 854-859.
7. Roh J.L., Park J.Y., Park C.I. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone // *Ann. Surg.* 2007, 245, N 4, 604-610.
8. Sywak M., Cornford L., Roach P., Stalberg P., Sidhu S., Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer // *Surgery.* 2006, 140, N 6, 1000-1005.
9. So Y.K., Seo M.Y., Son Y.I. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications // *Surgery.* 2012, 151, N 2, 192-198.
10. Yoo D., Ajmal S., Gowda S., Machan J., Monchik J., Mazzaglia P. Level VI lymph node dissection does not decrease radioiodine uptake in patients undergoing radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer // *World J. Surg.* 2012, 36, N 6, 1255-1261.
11. Barczynski M., Konturek A., Stopa M., Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer // *Br. J. Surg.* 2013, 100, N 3, 410-418.
12. Isaacs J.D., Lundgren C.I., Sidhu S.B., Sywak M.S., Edhouse P.J., Delbridge L.W. The Delphian lymph node in thyroid cancer // *Ann. Surg.* 2008, 247, N 3, 477-482.
13. Iyer N.G., Kumar A., Nixon I.J., Patel S.G., Ganly I., Tuttle R.M., Shah J.P., Shaha A.R. Incidence and significance of Delphian node metastasis in papillary thyroid cancer // *Ann. Surg.* 2011, 253, N 5, 988-991.
14. Isaacs J.D., McMullen T.P., Sidhu S.B., Sywak M.S., Robinson B.G., Delbridge L.W. Predictive value of the Delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer // *ANZ J. Surg.* 2010, 80, N 11, 834-838.
15. Hartl D.M., Travagli J.P. Central compartment neck dissection for thyroid cancer: a surgical technique // *World J. Surg.* 2011, 35, N 7, 1553-1559.
16. Pereira-Rodriguez J.A., Sitges-Serra A. Bases anatomicas del vaciamiento ganglionar cervical central // *Cir. Esp.* 2002, 71, 3, 163-168
17. Pai S.I., Tufano R.P. Central compartment lymph node dissection // *Operative Techniques in Otolaryngology.* 2009, 20, N 1, 39-43.
18. Carty S.E., Cooper D.S., Doherty G.M., Duh Q.Y., Kloos R.T., Mandel S.J., Randolph G.W., Stack B.C., Jr., Steward D.L., Terris D.J., Thompson G.B., Tufano R.P., Tuttle R.M., Udelsman R. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer // *Thyroid.* 2009, 19, N 11, 1153-1158.
19. Bae S.Y., Yang J.H., Choi M.Y., Choe J.H., Kim J.H., Kim J.S. Right paraesophageal lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2012, 19, N 3, 996-1000.
20. Friedman M., Kelley K., Maley A. Central neck dissection // *Operative techniques in otolaryngology-head and neck surgery* 2011, 22, N 2, 169-172.
21. Son Y.I., Jeong H.S., Baek C.H., Chung M.K., Ryu J., Chung J.H., So Y.K., Jang J.Y., Choi J. Extent of prophylactic lymph node dissection in the central neck area of the patients with papillary thyroid carcinoma: comparison of limited versus comprehensive lymph node dissection in a 2-year safety study // *Ann Surg Oncol.* 2008, 15, 7, 2020-2026.
22. Raffaelli M., De Crea C., Sessa L., Giustacchini P., Revelli L., Bellantone C., Lombardi C.P. Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma // *Surgery.* 2012, 152, N 6, 957-964.
23. Chisholm E.J., Kulinskaya E., Tolley N.S. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone // *Laryngoscope.* 2009, 119, N 6, 1135-1139.
24. Shan C.-X., Zhang W., Jiang D.-Z., Zheng X.-M., Liu S., Qiu M. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis // *Laryngoscope.* 2012, 122, N 4, 797-804.
25. Wang T.S., Cheung K., Farrokhyar F., Roman S.A., Sosa J.A. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013, doi:10.1245/s10434-013-3125-0
26. Lang B.H., Ng S.H., Lau L., Cowling B., Wong K.P., Wan K.Y. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy // *Thyroid.* 2013, doi:10.1089/thy.2012.0608
27. Suliburk J., Delbridge L. Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art // *Surg. Clin. North Am.* 2009, 89, N 5, 1171-1191.
28. Bonnet S., Hartl D., Leboulleux S., Baudin E., Lumbroso J.D., Al Ghuzlan A., Chami L., Schlumberger M., Travagli J.P. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, N 4, 1162-1167.
29. Laird A.M., Gauger P.G., Miller B.S., Doherty G.M. Evaluation of postoperative radioactive iodine scans in patients who underwent prophylactic central lymph node dissection // *World J. Surg.* 2012, 36, N 6, 1268-1273.
30. Arch-Ferrer J., Velazquez D., Fajardo R., Gamboa-Dominguez A., Herrera M.F. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma // *Surgery.* 2001, 130, N 6, 907-913.
31. Lombardi C.P., Raffaelli M., De Crea C., Sessa L., Rampulla V., Bellantone R. Video-assisted versus conventional total thyroidectomy and central compartment neck dissection for papillary thyroid carcinoma // *World J. Surg.* 2012, 36, N 6, 1225-1230.
32. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L., Tuttle R.M. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid NaDTC. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2009, 19, N 11, 1167-1214.
33. Carling T., Carty S.E., Ciarleglio M.M., Cooper D.S., Doherty G.M., Kim L.T., Kloos R.T., Mazzaferri E.L., Sr., Peduzzi P.N., Roman S.A., Sippel R.S., Sosa J.A., Stack B.C., Jr., Steward D.L., Tufano R.P., Tuttle R.M., Udelsman R. American Thyroid Association Surgical Affairs C American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2012, 22, N 3, 237-244.
34. Kim H.J., Sohn S.Y., Jang H.W., Kim S.W., Chung J.H. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma // *World J. Surg.* 2013, 37, N 2, 376-384.
35. Kim K.E., Kim E.K., Yoon J.H., Han K.H., Moon H.J., Kwak J.Y. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features // *World J. Surg.* 2013, 37, N 2, 385-391.
36. Takada H., Kikumori T., Imai T., Sawaki M., Shibata A., Kiuchi T. Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection // *World J. Surg.* 2011, 35, N 7, 1560-1566.
37. Henry J.F., Gramatica L., Denizot A., Kvachenyuk A., Puccini M., Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma // *Langenbeck's Arch. Surg / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie.* 1998, 383, N 2, 167-169.
38. Steinmuller T., Klupp J., Wenking S., Neuhaus P. Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma // *Langenbeck's Arch. Surg.* 1999, 384, N 1, 50-53.
39. Wada N., Duh Q.Y., Sugino K., Iwasaki H., Kameyama K., Mimura T,

Огляди

- Ito K., Takami H., Takanashi Y. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection // *Ann. Surg.* 2003, 237, N 3, 399-407.
40. Gemenjager E., Perren A., Seifert B., Schuler G., Schweizer L., Heitz P.U. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma // *J. Am. Coll. Surg.* 2003, 197, N 2, 182-190.
 41. Palestini N., Borasi A., Cestino L., Freddi M., Odasso C., Robecchi A. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience // *Langenbecks Arch. Surg.* 2008, 393, N 5, 693-698.
 42. Bardet S., Malville E., Rame J.P., Babin E., Samama G., De Raucourt D., Michels J.J., Reznik Y., Henry-Amar M. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2008, 158, N 4, 551-560.
 43. Choi S.J., Kim T.Y., Lee J.C., Shong Y.K., Cho K.J., Ryu J.S., Lee J.H., Roh J.L., Kim S.Y. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma? // *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2008, 1, N 1, 41-45.
 44. Davidson H.C., Park B.J., Johnson J.T. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis // *Laryngoscope.* 2008, 118, N 12, 2161-2165.
 45. Koo B.S., Choi E.C., Yoon Y.H., Kim D.H., Kim E.H., Lim Y.C. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma // *Ann. Surg.* 2009, 249, N 5, 840-844.
 46. Sadowski B.M., Snyder S.K., Lairmore T.C. Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer // *Surgery.* 2009, 146, N 4, 696-703.
 47. Roh J.L., Park J.Y., Kim J.M., Song C.J. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2009, 99, N 1, 28-31.
 48. Rosenbaum M.A., McHenry C.R. Central neck dissection for papillary thyroid cancer // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009, 135, N 11, 1092-1097.
 49. Besic N., Zgajnar J., Hocevar M., Petric R. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience // *Ann. Surg. Oncol.* 2009, 16, N 4, 920-928.
 50. Zuniga S., Sanabria A. Prophylactic central neck dissection in stage N0 papillary thyroid carcinoma // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009, 135, N 11, 1087-1091.
 51. Costa S., Giugliano G., Santoro L., Ywata De Carvalho A. Massaro M.A., Gibelli B., De Fiori E., Grosso E., Ansarin M., Calabrese L. Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer // *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale.* 2009, 29, N 2, 61-69
 52. Perrino M., Vannucchi G., Vicentini L., Cantoni G., Dazzi D., Colombo C., Rodari M., Chiti A., Beck-Peccoz P., Fugazzola L. Outcome predictors and impact of central node dissection and radiometabolic treatments in papillary thyroid cancers < or =2 cm // *Endocr. Relat. Cancer.* 2009, 16, N 1, 201-210.
 53. Shen W.T., Ogawa L., Ruan D., Suh I., Duh Q.Y., Clark O.H. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: the reliability of surgeon judgment in predicting which patients will benefit // *Surgery.* 2010, 148, N 2, 398-403.
 54. Moo T.A., McGill J., Allendorf J., Lee J., Fahey T., 3rd, Zarnegar R. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma // *World J. Surg.* 2010, 34, N 6, 1187-1191.
 55. Hughes D.T., White M.L., Miller B.S., Gauger P.G., Burney R.E., Doherty G.M. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer // *Surgery.* 2010, 148, N 6, 1100-1106.
 56. Popadich A., Levin O., Lee J.C., Smooke-Praw S., Ro K., Fazel M., Arora A., Tolley N.S., Palazzo F., Learoyd D.L., Sidhu S., Delbridge L., Sywak M., Yeh M.W. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer // *Surgery.* 2011, 150, N 6, 1048-1057.
 57. Wang T.S., Evans D.B., Fareau G.G., Carroll T., Yen T.W. Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2012, 19, N 13, 4217-4222.
 58. Lang B.H., Wong K.P., Wan K.Y., Lo C.Y. Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2012, 19, N 1, 60-67.
 59. Lang B.H., Yih P.C., Shek T.W., Wan K.Y., Wong K.P., Lo C.Y. Factors affecting the adequacy of lymph node yield in prophylactic unilateral central neck dissection for papillary thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2012, 106, N 8, 966-971.
 60. Zetoune T., Keutgen X., Buitrago D., Aldailami H., Shao H., Mazumdar M., Fahey T.J., 3rd, Zarnegar R. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* 2010, 17, N 12, 3287-3293.

(Надійшла до редакції 2.04.2014)

Профілактична центральна диссекція шиї при папілярних тиреоїдних карциномах (огляд літератури та власні дослідження)

A.Є. Коваленко, М.Ю. Болгов, П.П. Зінич, І.С. Супрун

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

Резюме: У статті обговорено сучасні європейські тенденції виконання профілактичної центральної диссекції шиї при папілярній карциномі щитоподібної залози, визначено показання та анатомічні особливості виконання операції. Відображено досвід клініки проведення профілактичної диссекції центрального відділу шиї у 221 пацієнта з папілярною тиреоїдною карциномою.
Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, профілактична центральна диссекція шиї.

Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinomas (review of the literature and own data)

A.Ye. Kovalenko, M.Yu. Bolgov, P.P. Zynych, I.S. Suprun

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

Summary. The authors discuss the current European trends in performance of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer, determine the indications for and anatomical features of the operation, share their clinical experience of preventive central neck dissection performed to 221 patients with papillary thyroid carcinoma.

Keywords: papillary thyroid cancer, prophylactic central neck dissection.

УДК 612.44:577.17.049

Селен

И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

(обзор литературы и данные собственных исследований)

О.А. Гончарова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. В обзоре приведены данные о роли соединений селена (в частности, селенопротеинов) в развитии тиреоидной патологии. Особое внимание уделено изучению влияния умеренного селенодефицита на повышение распространенности тиреопатологии, в том числе, с очаговыми изменениями в щитовидной железе, в г. Сумы и Крелевецком районе Сумской области.

Ключевые слова: селен, селенодефицит, тиреоидная патология.

В настоящее время наблюдается значительная исследовательская активность по уточнению роли соединений селена (Se) в организме. Это связано с установленной связью селенодефицита с развитием сердечно-сосудистой [1,2], эндокринной [3], иммунной [4,5], онкологической [6] патологии.

Способность Se оказывать влияние на многие стороны функционирования органов и систем организма объясняют модификацией экспрессии примерно 200 селенопротеинов, функции 30-ти из которых выяснены [2,7,8].

Селенопротеины содержат Se в виде полностью ионизированного при физиологической рН остатка, который является очень активным катализатором окислительно-восстановительных процессов. Из 30-ти охарактеризованных либо идентифицированных на сегодня селенопротеинов 6 являются глутатионпероксидазами (GPXs), 3 – тиоредоксинредуктазами (TRs), 3 – йодтиро-

ниндейодиназами (Ds) [7,9], Se-протеин P, который является количественно наибольшей фракцией селенопротеинов в плазме и выполняет антиоксидантную и транспортную функции [10-13]. Таким образом, Se может влиять, по меньшей мере, на три параметра клеточной биохимии: оксидативный стресс, окислительно-восстановительный статус и тиреоидный метаболизм.

TRs совместно с тиоредоксином в качестве субстрата и НАДФ в качестве кофактора, формируют мощную дитиол-дисульфид оксидоредуктазную систему, которая регулирует клеточный окислительно-восстановительный процесс и может предупреждать оксидативный стресс [7,14]. Система также вовлечена в выполнение других клеточных функций, таких как клеточный сигналинг, регуляция роста клетки и ингибирование апоптоза [15,16]. Целый ряд болезней человека связаны с активностью TR, и эти ферменты становятся мишенью для медикаментозного лечения [17,18].

У млекопитающих описано 6 изоформ GPXs. Цитозольный фермент GPXI экспрессируют у них все типы клеток. Экстрацеллюлярный фермент GPXIII секретируется гликопротеинами, этот

* адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагинців, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

Огляди

энзим является вторым по распространенности в плазме после фосфолипидгидропероксидов (GPXIV), которые могут специфически редуцировать фосфолипидгидропероксидазу [19] и участвовать в модерации апоптотической гибели клеток [20] и созревании сперматозоидов [21].

Идентифицированы три йодтирониндейодиназы (D1, D2 и D3). Все они являются мембранными протеинами с молекулярной массой 29-33kDa. В активном центре каждого из этих энзимов содержится селеноцистеиновый остаток, что обеспечивает их высокую каталитическую активность. Ds имеют специфические различия относительно субстратов и распределения в тканях [22]. Они могут катализировать переход йода из 5'- или 5'-позиции йодтиронинового субстрата и играют, таким образом, важную регуляторную роль в активации либо инактивации тиреоидных гормонов во всех тканях.

К настоящему времени детализирована протеиновая структура Ds. Их экстрамембранная часть принадлежит к тиоредоксинсодержащему суперсемейству, которое также включает GPX [23].

Ds демонстрируют выраженную ткане- и время-специфическую экспрессию в фетальном периоде и могут являться важными регуляторами процесса созревания путем модификации соответствующих генов [24,25].

Основным моментом в контроле экспрессии селенопротеинов является поставка Se с учетом строгой иерархии при ограниченности его поступления. Эндокринные ткани хорошо адаптированы к поддержанию экспрессии Se в условиях его дефицита и по сравнению с другими тканями. Экспрессия Ds, GPX4 и TRs поддерживается за счет GPX1, которая быстро расходуется [26-29]. Оксидативный стресс индуцирует экспрессию TR1 и GPX [30], а изотиоцианаты, такие как сульфорафан, индуцируют TR1 [31].

При дефиците селена уровень Se-содержащих белков снижается, однако установлено, что поступающий в недостаточном количестве Se расходуется организмом экономно и рационально. Его поступление в различные органы и ткани перераспределяется, и некоторое время он приоритетно удерживается в мозге, эндокринной и репродуктивной системах [32,33]. При длительно сохраняющемся дефиците Se его концентрация остается адекватной только в мозге, а при критическом уровне – в гипоталамической и гипофизарной областях мозга [2]. В репродуктивной системе уровень Se постепенно снижается и развивается Se-зависимая эндокринная и гинекологическая патология [34]. Этот феномен называют «жертвой

репродукции»: организм стремится сохранить себя как жизнеспособную единицу, а репродуктивная сверхзадача временно отключается.

Щитовидная железа (ЩЖ) содержит больше Se на 1 г ткани, чем другие органы [35]. Se, как и йод, необходимы для нормального функционирования ЩЖ и поддержания тиреоидного гомеостаза. Установлено, что в некоторых регионах с тяжелым йододефицитом, сопутствующий дефицит селена утяжеляет гипотиреоз и приводит к микседематозному кретинизму [36]. У детей с диффузным нетоксическим зобом, проживающих на территориях с йодо- и селенодефицитом, назначение только препаратов йода не уменьшает объем ЩЖ. Одновременно, адекватное обеспечение селеном защищает ЩЖ от повреждения на фоне избытка назначенного йода в условиях сосуществования обоих дефицитов [37]. Во Франции проведено исследование, которым установлено обратное соотношение у больных аутоиммунным тиреоидитом между содержанием в сыворотке крови селена и объемом ЩЖ, а также выраженностью гипотиреозности ЩЖ в условиях дефицита селена [38,39].

Необходимым этапом синтеза тиреоидных гормонов является йодинация остатков тирозина на тиреоглобулине, которые находятся в люмене тиреоидных фолликул. Йодинация катализируется тиреопероксидазой (ТПО) и требует генерации большого количества H_2O_2 , которая, в то же время, потенциально опасна для тироцитов. Этот процесс регулируется ТТГ комплексом взаимодействий вторичных мессенджерных систем [40-42]. Йодинация тиреоглобулина и генерация H_2O_2 происходит на люминальной поверхности апикальной мембраны тироцита, что позволяет образовавшейся H_2O_2 быть готовой для участия в реакции йодинации, а оставшаяся H_2O_2 диффундирует в тироцит и может деградировать под действием внутриклеточной GPX, TR и каталазных систем [43].

Установлено, что потенциальным регулятором продукции тиреоидных гормонов является GPX3, которую в базальном состоянии секретируют тироциты человека. Этой секреции препятствуют ионофор кальция А 23871 и фоболэстер – (РМА), известные стимуляторы продукции H_2O_2 [44]. Можно предположить, что GPX3 может обеспечивать дополнительный механизм контроля синтеза тиреоидных гормонов через регуляцию концентрации H_2O_2 в люмене фолликула. Необходимость повышения уровня тиреоидного гормона обеспечивается возрастанием уровня H_2O_2 на апикальной мембране и снижением се-

креции GPX3, что ведет к уменьшению деградации пероксида. Эти конкурентные изменения влияют на повышение концентрации H_2O_2 , необходимой для йодинации тиреоглобулина. В случае, когда потребность в тиреоидных гормонах не так выражена, их продукция предупреждается и уменьшением синтеза H_2O_2 , и активацией секреции GPX3 в апикальной мембране, что ведет к деградации H_2O_2 , продуцируемой в базальном состоянии.

В тироцитах постоянно поддерживается токсическая концентрация H_2O_2 и липидных пероксидов. Цитотоксическое влияние H_2O_2 на тиреоидные клетки включает каспазо-3-зависимый апоптоз, который при определенной концентрации H_2O_2 переходит в индукцию некроза. При дефиците Se апоптоз, обусловленный H_2O_2 , усиливается [45]. При адекватном потреблении Se внутриклеточные GPX и TR системы предохраняют тироциты от этих пероксидов. Более того, при йододефиците или болезни Грейвса гиперстимуляция рецепторов тиреотропного гормона (ТТГ) повышает продукцию H_2O_2 , активация кальций-фосфоинозитолового каскада стимулирует продукцию GPX1 и особенно TR1 [44], что обеспечивает восстановление антиоксидантной протекции.

Дейодиназа D1 – изоформа, превалирующая в печени, почках, ЩЖ и гипофизе. Она может катализировать дейодиназу 5- или 5'- и, таким образом, конвертировать T_4 в неактивный метаболит rT_3 или активный T_3 . Важная физиологическая роль D1 заключается в обеспечении достаточного уровня T_3 в плазме и деградации rT_3 и T_3 -сульфата [46].

У человека D2 экспрессируется в ЩЖ, сердце, мозге, спинном мозге, скелетных мышцах, почках и поджелудочной железе. D2 может осуществлять 5'-дейодинацию. Этот фермент имеет короткий полупериод жизни (< 1 часа). Физиологически D2 обеспечивает внутриклеточную доставку T_3 к специфичным тканям, особенно у людей, а также обеспечивает должный уровень T_3 в плазме. Кроме того, D2 критически необходим для регуляции развития мозга, секреции ТТГ в гипофизе и адаптивного термогенеза в мозговой адипозной ткани [47].

D3 содержится в плазме, мембране мозга, плаценте, печени плода и регулирует только 5-дейодинацию [22,48].

Поддержание уровня T_3 в плазме животных с Se-дефицитом (экспрессия D1 у таких животных снижается примерно на 10%, но уровень T_3 у большинства из них поддерживается) происхо-

дит за счет повышения содержания ТТГ, от чего, в свою очередь, повышается синтез T_3 в ЩЖ на тиреоглобулине, а также возрастает экспрессия тиреоидной D1, что обеспечивает высокий уровень конверсии T_4 в T_3 [3,5]. У людей тиреоидная D2 также вносит вклад в поддержание уровня T_3 в плазме при Se-дефиците.

Большое внимание уделяется вопросу, каким образом селеновый статус может модифицировать эффект йододефицита у людей и участвовать в патогенезе эндемического микседематозного кретинизма – состояния, связанного с тяжелым гипотиреозом, инволюцией ЩЖ и задержкой роста [16,49]. В некоторых эпидемиологических исследованиях делается предположение, что именно повышение генерации H_2O_2 на фоне высокого уровня ТТГ и йододефицита, в сочетании с недостаточностью тиреоидной Se-пероксидазы вследствие конкурентного Se-дефицита, индуцирует атрофию ЩЖ, обнаруживаемую при микседематозном кретинизме. И, наоборот, если обеспечение селеном адекватное, тиреоидная деструкция может быть предотвращена благодаря поддержанию уровней GPX и TR. Необходимость Se для защиты ЩЖ от оксидативного повреждения доказана в экспериментах на животных [50].

Взаимосвязь между Se-дефицитом, изменением иммунной функции и воспалением побуждает к изучению вопроса о возможности назначения Se с целью модификации продукции аутоантител у больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Исследования, проведенные в регионах с установленной недостаточной обеспеченностью селеном, свидетельствуют, что его назначение может снижать активность аутоиммунной агрессии при АИТ [51,52].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в регионах со слабым селенодефицитом в Германии, назначение больным с АИТ и гипотиреозом селенита натрия (200 мкг/сутки в течение трех месяцев) дополнительно к L-тироксину значительно снизило уровень антител к тиреопероксидазе (АТТПО), особенно в случаях, когда их уровень изначально превышал 1200 Ед/мл. Вместе с тем достоверных изменений со стороны уровней антител к ТТГ (АТТГ) не выявлено [53]. Хорошие результаты были получены при использовании подобного дизайна в селенодефицитном регионе Аттики в Греции [54]. Следует отметить, что в этих двух исследованиях Se не оказал выраженного влияния на АТТГ либо на ТТГ и тиреоидные гормоны.

Механизм влияния Se на АТТПО объясняют

Огляди

способностью высоких доз Se модифицировать воспаление и иммунный ответ [55]. Исследование эффективности длительного приема Se при АИТ, а также при болезни Грейвса требует дополнительного уточнения [56,57]. Имеется сообщение о том, что Se снижает титр гТТГ при болезни Грейвса [58].

Имеется достаточно данных о том, что Se вовлечен в процесс карциногенеза, и что низкий уровень его может вызвать повышение риска развития тиреоидного рака [59,60].

В процессе выполнения проекта JANUS было установлено, что низкий уровень селена в крови является фактором риска тиреоидного рака. Этот долговременный проект был инициирован Норвежским онкологическим обществом в 1973 году. Его задачей был поиск параметров в сыворотке крови, которые могут быть ассоциированы с развитием рака. Банк включает до миллиона образцов сывороток, собранных практически у 200 тыс. доноров, у которых образцы крови берутся через определенные промежутки времени. За период с 1973 по 1991 гг. почти у 5000 доноров развились разные формы рака. При тщательном анализе сывороток крови, полученных в различные периоды до установления рака, выявлены определенные биохимические, иммунологические и другие изменения. В частности, была установлена роль тиреоглобулина как доклинического маркера некоторых форм тиреоидного рака; повышения содержания маркера СА 125 за несколько месяцев до развития рака яичников; повышения уровня антител к вирусу Эпштейна-Барра перед развитием болезни Ходжкина и др. Именно такой подход позволил выявить, что низкий уровень селена в крови является фактором риска развития рака ЩЖ [61,62].

При сравнительном анализе уровней Se в тиреоидной ткани при различной тиреопатологии самые низкие его значения наблюдали при тиреоидном раке [63].

Сформулированы следующие гипотезы о механизмах развития рака ЩЖ при недостатке Se:

- на фоне недостаточности Se нарушаются защитные механизмы и/или детоксикационная способность, что, в свою очередь, может влиять на мутацию *ras*-онкогена, которая может генерировать большое количество ROS;
- Se является антагонистом ртути, кадмия и мышьяка. Назначение микродоз Se элиминирует канцерогенный и гепатотоксический эффекты этих металлов [64].

На сегодня окончательно не выяснен вопрос о влиянии Se-дефицита на формирование много-

узлового зоба, но в научной литературе имеются публикации, касающиеся данного вопроса.

В 2011 г. опубликованы результаты популяционного исследования в Дании. Выявлено, что низкий уровень Se в плазме крови коррелировал с риском формирования множественных узлов ЩЖ размером более 10 мм [65]. В Египте выявлен низкий уровень Se в плазме крови у пациентов с многоузловым зобом [66].

Имеется несколько гипотез относительно механизмов предрасположенности к повышению риска возникновения узлов у пациентов с селенодефицитом и они, в основном, касаются нарушений метаболизма GPX.

Исходя из обеспеченности селеном, Украина относится к территории умеренного селенодефицита [67,68]. Данные государственной статистики об эндокринной патологии свидетельствуют о более высоких, по сравнению с соседними областями, показателях распространенности тиреопатологии в Сумской области. Большая распространенность узлового зоба в Кролевецком районе Сумской области и в г. Сумы по сравнению со средними данными по этой области явились основанием для проведенного нами исследования обеспеченности Se жителей этих местностей. С этой целью был изучен уровень Se в волосах женщин с АИТ, проживающих не менее 10 лет в г. Сумы (n=50) и Кролевецком районе Сумской области (n=30). Исследование проведено с помощью атомно-абсорбционного спектрометра ICE 3500 (ThermoFisherScientific, USA). Нормальным считается уровень Se > 0,8 мкг/г, приведенный в литературе [69]. Состояние ЩЖ оценивали по данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, уровням ТТГ, свободного тироксина (FT₄), уровням антитиреоидных антител: исследованы антитела к тиреоглобулину (АТТГ) и тиреопероксидазе (АТТПО). Все показатели проанализированы в сравнительном аспекте между группами жителей г. Сумы и Кролевецкого района. Установлено, что в каждой из исследованных групп у большинства пациенток (73,3% в Кролевецком районе и 58,0% в г. Сумы) уровень Se в волосах был 0,8 мкг/г и ниже. Медиана содержания Se составила 0,65 мкг/г (от 0,23 до 6,6) в Кролевецком районе и 0,66 мкг/г (от 0,4 до 6,5) – в г. Сумы, т.е. оказалась ниже нормы в каждом из этих регионов.

По данным УЗИ ЩЖ, средний показатель объема ЩЖ у женщин в каждом из рассмотренных регионов практически не отличался между подгруппами в зависимости от уровня Se. Но при этом у жительниц Кролевецкого района этот

показатель был достоверно выше, чем у сумчанок, и в условиях низкой обеспеченности Se ($29,15 \pm 2,25$ против $14,66 \pm 1,69$ см³, $p < 0,001$), и при достаточном его уровне в волосах ($26,8 \pm 3,39$ против $17,74 \pm 2,48$ см³, $p < 0,05$).

Частота выявленных при УЗИ очаговых включений в ЩЖ была выше в группе жительниц Кролевецкого района (20% против 10% у жительниц г. Сумы). Этот показатель был максимальным в подгруппе жительниц Кролевецкого района со сниженным уровнем Se в волосах и достоверно превышал таковой у жительниц г. Сумы с недостаточной обеспеченностью Se ($27,31$ против $6,29\%$, $p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о вероятности негативно-го влияния селенодефицита на повышение распространенности тиреопатологии, в том числе, с очаговыми изменениями в ЩЖ, в г. Сумы и Кролевецком районе Сумской области.

Следует обратить внимание, что исследования, связанные с обеспеченностью населения селеном, имеют перспективу, потому что на сегодня доступны методы индивидуальной и популяционной коррекции недостаточности селена.

Например, в Финляндии проведение всеобщей селенизации путем внесения в почву селеносодержащих удобрений позволило снизить заболеваемость в целом и сердечно-сосудистой системы и онкопатологии, в частности [1,70,71]. Растет число публикаций о положительном влиянии селеносодержащих препаратов на иммунный статус при АИТ. Это подтверждает и наш опыт использования препарата Цефасель [72].

Список использованной литературы

- Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriuso R., Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 84, 762-773.
- Rayman M.P. Selenium and human health // *Lancet.* 2012, 379 (9822), 1256-1268.
- Beckett G.J., Arthur J.R. Selenium and endocrine systems // *J. Endocrinol.* 2005, 184, N 3, 455-465.
- Гончарова О.А., Лы́на И.М. Селен і аутоімунний тиреоїдит // *Міжнар. ендокринол. журн.* 2010, № 6, 71-74. (Goncharova O.A., Lyina I.M. Selen and autoimmune thyroiditis // *Mihznarodnyi Zhurnal Endokrinologii.* 2010, N 6, 71-74).
- Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. Selenium in the immune system // *J. Nutr.* 2003, 133, 1457S-1459S.
- Combs G.F., Lu J. Selenium as a cancer preventative agent. In: *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health.* Ed. D.L. Hat eld. Boston: Kluwer Academic Publishers. 2001, p. 205-219.
- Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V., Lobanov A.V., Zeh-tab O., Guigy R., Gladyshev V.N. Characterization of mammalian selenoproteomes // *Science.* 2003, 300, N 5624, 1439-1443.
- Аникина Л.В., Никитина Л.П. Селен. Экология, патология, коррекция. Чита, 2002. 400 с. (Anikina L.V., Nikitina L.P. Selenium. Ecologia, pathologia, correctsiga. Chita, 2002. 400 p.).
- Gromer S., Urig K., Becker S. The thioredoxin system – from science to clinic // *Medicinal Research Reviews.* 2004, 24, 40-89.
- Rasmussen L.B., Hollenbach B., Laurberg P., Carle A., Hog A., Jorgensen T., Vejbjerg P., Ovesen L. Serum selenium and selenoprotein P status in adult Danes – 8-year followup // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2009, 23, N 4, 265-271.
- Burk R.F., Hill K.E., Motley A.K. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein // *P. Journal of Nutrition.* 2003, 133, 1517-1520.
- Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Atkins J.F., Gesteland R.F., Burk R.F. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse // *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 13640-13646.
- Mostert V., Hill K.E., Burk R.F. Loss of activity of the selenoenzyme thioredoxin reductase causes induction of hepatic hemeoxygenase-1 // *FEBS Letts.* 2003, 541, 85-88.
- Holmgren A. Selenoproteins of the thioredoxin system. In: *Selenium. Its molecular biology and role in human health.* Ed. by D.L. Hat eld. Boston, 2001, 189-205.
- Saitoh M., Nishitoh H., Fujii M., Takeda K., Tobiume K., Sawada Y., Kawabata M., Miyazono K., Ichijo H. Mammalian thioredoxins a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1 // *EMBO J.* 1998, 17, N 9, 2596-2606.
- Rundlof A.K., Arner E.S. Regulation of the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase 1 in relation to cellular phenotype, growth, and signaling events // *Antioxid. Redox Signal.* 2004, 6, N 1, 41-52.
- Sibbing D., Pfeufer A., Perisic T., Mannes A.M., Fritz-Wolf K., Unwin S., Sinner M.F., Gieger C., Gloeckner C.J., Wichmann H.E., Kremmer E., Schafer Z., Walch A., Hinterseer M., Nabauer M., Kaab S., Kastrati A., Schomig A., Meitinger T., Bornkamm G.W., Conrad M., von Beckerath N. Mutations in the mitochondrial thioredoxin reductase gene TXNRD2 cause dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 2011, 32, N 9, 1121-1133.
- Gromer S., Urig S., Becker K. The thioredoxin system – from science to clinic // *Med. Res.* 2004, 24, 40-89.
- Imai H., Nakagawa Y. Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells // *Free Rad. Biol. Med.* 2003, 34, 145-169.
- Nomura K., Imai H., Koumura T., Nakagawa Y. Involvement of mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase as an antiapoptotic factor // *Biol. Signals Receptors.* 2001, 10, 81-92.
- Foresta C., Flohe L., Garollaet A., Roveri F., Ursini M., Maiorino Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase // *Biol. Reprod.* 2002, 67, 967-971.
- Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronineselenodeiodinases // *Endoc. Rev.* 2002, 23, 38-89.
- Callebaut I., Curcio-Morelli C., Mornon J.P., Gereben B., Buettner C., Huang S., Castro B., Fonseca T.L., Harney J.W., Larsen P.R., Bianco A.C. The iodothyronineselenodeiodinases are thioredoxin-fold family proteins containing a glycoside hydrolase-like GH-A-like structure // *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 36887-36896.
- Hume R., Richard K., Kaptein E., Stanley E.L., Visser T.J., Coughtrie M.W. Thyroid hormone metabolism and the developing human lung // *Biol. Neonate.* 2001, 80, Suppl. 1, 18-21.
- Kester M.H., Martinez de Mena R., Obregon M.J., Marinkovic D., Howatson A., Visser T.J., Hume R., Morrealede G.E. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronineselenodeiodinases in different areas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3117-3128.
- Behne D., Weiler H., Kyriakopoulos A. Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats // *J. Reprod. Fert.* 1996, 106, 291-297.
- Bermano G., Nicol F., Dyer J. A., Sunde R.A., Beckett G.J., Arthur J.R., Hesketh J.E. Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats // *Biochem. J.* 1995, 311, 425-430.
- Bermano G., Nicol F., Dyer J.A., Sunde R.A., Beckett G.J., Arthur J.R., Hesketh J.E. Selenoprotein gene expression during selenium-repletion of selenium-deficient rats // *Biol. Trace Elem. Res.* 1996, 51, 211-223.

Огляди

29. Maplan C., Crosley L.K., Nicol G.W., Mathers J.C., Arthur J.R., Hesketh J.E. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex // *Am. J. Clin.Nutr.* 2008, 87, N 4, 1019-1027.
30. Sun Q.A., Wu Y., Zappacosta F., Jeang K.T., Lee B.J., Hat eld D.L., Gladyshev V.N. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases // *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 24522-24530.
31. Zhang J., Svehlikova V., Bao Y., Howie A.F., Beckett G.J., Williamson G. Synergy between sulforaphane and selenium in the induction of thioredoxin reductase 1 requires both transcriptional and translation almodulation // *Carcinogenesis.* 2003, 24, 497-503.
32. Bebbe D., Weiss-Nowak C., Kalkloscb M. Studies in the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins // *Analyst.* 1995, 120, 823-825.
33. Громова О.А. Роль потенціованих селенсодержащих комплексів в профілактиці і ліченні мастопатії // *Трудний пацієнт.* 2005, № 9, 8-16. (Gromov O.A. The role of selenium-containing complexes potentiated in the prevention and treatment of mastitis // *Difficult patient.* 2005, N 9, 8-16).
34. Тутелян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., Кушлинський Н.Е., Соколов Я.А. Селен в організмі людини. М.: Изд-во РАМН, 2002. 218 с. (Tutelyan V.A., Knyazhev V.A., Khotimchenko S.A., Kushlinsky N.E., Sokolov Y.A. Selenium in the human body. M.: Publishing House of Academy of Medical Sciences. 2002. 218 p.)
35. Barclay M.N.I., MacPherson A., Dixon J.J. Selenium content of a range of UK foods // *Food Comp. Anal.* 1995, 8, 307-318.
36. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet.* 2000, 356, N 9225, 233-241.
37. Zimmermann M.B., Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health // *Thyroid.* 2002, 12, N 10, 867-878.
38. Derumeaux H., Valeix P., Castetbon K., Bensimon M., Boutron-Ruault M.C., Arnaud J., Hercberg S. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults // *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 148, N 3, 309-315.
39. Lone Banke R., Lutz S. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2011, 164, N 4, 585-590.
40. Corvilain B., Contempr B., Longombe A.O., Goyens P., Gervy-Decoster C., Lamy F., Vanderpas J.B., Dumont J.E. Selenium and the thyroid: how the relationship was established // *Am. J. Clin. Nutr.* 1993, 57, Suppl. 2, S244-S248.
41. Raspe E., Laurent E., Corvilain B., Verjans B., Erneux C., Dumont J.E. Control of the intracellular Ca (2⁺) -concentration and the inositolphosphate accumulation in dog thyrocyte primary culture: evidence for different kinetics of Ca (2⁺) -phosphatidylinositol cascade activation and for involvement in the regulation of H₂O₂ production // *J. Cell Physiol.* 1991, 146, 242-250.
42. Kimura T., Okajima E., Sho K., Kobayashi L., Kondo Y. Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL-5 thyroid cells is mediated not by adenosine 3',5'-monophosphate, but by Ca²⁺ signaling followed by phospholipase-A2 activation and potentiated by an adenosine derivative // *Endocrinology.* 1995, 136, N 1, 116-123.
43. Ekholm R., Bjorkman U. Glutathione peroxidase degrades intracellular hydrogen peroxide and thereby inhibits intracellular protein iodination in thyroid epithelium // *Endocrinology.* 1997, 138, N 7, 2871-2878.
44. Howie A.F., Arthur J.R., Nicol F., Walker S.W., Beech S.G., Beckett G.J. Identification of a 57-kilodalton selenoprotein in human thyrocytes as thioredoxin reductase and evidence that its expression is regulated through the calcium-phosphoinositol signaling pathway // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 6, 2052-2058.
45. Demelash A., Karlsson J.O., Nilsson M., Bjorkman U. Selenium has a protective role in caspase-3-dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes // *Eur. J. Endocrin.* 2004, 150, 841-849.
46. Schneider M.J., Fiering S.N., Thai B., Wu S.Y., St.Germain E., Parlow A.F., St.Germain D.L., Galton V.A. Targeted disruption of the type 1 selenodeiodinase gene (Dio1) results in marked changes in thyroid hormone economy in mice // *Endocrinology.* 2006, 147, 580-589.
47. Arrojo E., Drigo R., Bianco A.C. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011, 43, N 10, 1432-1441.
48. Huang S.A. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans // *Thyroid.* 2005, 15, N 8, 875-881.
49. Arthur J.R. Functional indicators of iodine and selenium status // *Proc. Nutr. Soc.* 1999, 58, 507-512.
50. Contempr B., de Escobar G.M., Deneff J.F. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa // *Endocrinology.* 2004, 145, N 2, 994-1002.
51. Hawkes W.C., Kelley D.S., Taylor P.C. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men // *Biol. Trace Elem. Res.* 2001, 81, 189-213.
52. Mityukova N., Drozd V., Leonova T., Lushchik T. Assessment of iodine and selenium supplementation in different regions of Belarus // *Europ. Thyroid J.: The 35-th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Krakow, the 10th-14th of Sept., 2011, 163-164.*
53. Gartner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W., Krebs B., Angstwurm M.W. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, N 4, 1687-1691.
54. Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A., Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis // *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 148, N 4, 389-393.
55. Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 1263-1268.
56. McKenzie R.C., Beckett G.J., McLean S., Arthur J.R., Macve J.C., Nicol F., Howie A.F., Norval M. Differential effects of doses and forms of dietary selenium on immune cell numbers in the skin of ultraviolet-irradiated and unirradiated mice // *Biol. Trace Elem. Res.* 2008, 125, N 3, 255-267.
57. Pedersen J.B., Knudsen N., Carle A., Schomburg L., Kohrle J., Jorgensen T., Rasmussen L.B., Ovesen L., Laurberg, P.M. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease and autoimmune hypothyroidism. A population based study // *Eur. Thyroid J.: The 35-th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Krakow, the 10th-14th of Sept., 2011, 87.*
58. Marcocci C., George M.D., Kahaly J., Gerasimos M.D., Krassas G. E., Luigi M.D., Prummel M., Stahl M.D., Altea M. A., Nardi M., Pitz S., Boboridis K., Sivelli P., von Arx G., Mourits M. P., Baldeschi L., Bencivelli W., Wiersinga W. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy // *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 1920-1931.
59. Kato M.A., Finley D.J., Lubitz C.C., Zhu B., Moo T.A., Loeven M.R., Ricci J.A., Zarnegar R., Katdare M., Fahey T.J. Selenium decreases thyroid cancer cell growth by increasing expression of GADD153 and GADD34 // *Nutr. Cancer.* 2010, 2, N 1, 66-73.
60. Drutel A., Fran oise A., Philippe C.D. Selenium and the thyroid gland more good news for clinicians // *Clin. Endocrinol.* 2013, 78, N 2, 155-164.
61. Jellum E., Andersen A., Lund-Larsen P., Theodorsen L., Orjasaeter H. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway // *Environ. Health Perspect.* 1995, 103, N 3, 85-88.
62. Gislefoss R., Jellum E. The Janus serum bank and biomarkers of cancer // *Norsk. Epidemiologi.* 2006, 16, N 1, 53-57.
63. Kucharzewski M., Braziewicz J., Majewska U., Gozdz S. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases // *Biol. Trace Elem. Res.* 2002, 88, N 1, 25-30.
64. Blazewicz A., Dolliver W. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2010, 878, N 1, 34-38.
65. Rasmussen L.B., Schomburg L., Kohrle J., Pedersen I.B., Hollenbach B., Hog A., Ovesen L., Perrild H., Laurberg P. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2011, 164, N 4, 585-590.
66. Samir M., el-Awady M.Y. Serum selenium levels in multinodular goiter // *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1998, 23, N 6, 512-514.
67. Кравченко В.І., Осадців О.І., Андрусишина І.М. Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області // *Ендокринологія.* 2012, 17, № 3, 7-12. (Kravchenko V.I., Osadtsiv O.I., Andrusyshina I.M. Study of the impact of selenium deficiency on diffuse goiter development in children of Chernigiv region // *Endokrynologia.* 2012, 17, N 3, 7-12).
68. Караченцев Ю.И., Гончарова О.А., Подорога Е.И., Ильина И.М.,

- Никишина Л.Е. Обеспеченность селеном отдельных регионов Сумской области и особенности в них тиреопатологии // Міжнар. ендокринол. журн. 2013, № 5, 17-20. (Karachentsev Yu.I., Goncharova O.A., Podoroga E.I., Il'ina I.M., Nikishin L.E. Selenium sufficiency in separate regions of Sumy region and peculiarities of thyroid pathology therein // Mizhnarodny Endokrinologichny Zhurnal. 2013, № 5, 17-20).
69. Иванов С.И., Годунова П.Л., Скачков В.Б., Тутельян В.А., Скальный А.В., Демидов В.А., Скальная М.Г., Серебрянский Е.П., Грабкелис А.Р., Кузнецов В.В. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией // Методические указания (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03). – М.: ФИЦГСН России, -2003. 56 с. (Ivanov S.I., Godunov P.L., Skachkov V.B., Tutelian V.A., Skalny A.V., Demidov V.A., Skalny M.G., Serebryanskiy E.P., Grabeklis A.R., Kuznetsov V.V. Determination of chemical elements in biological fluids and preparations by atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma mass spectrometry // Guidelines (4.1.1482-03 MUK, MUK 4.1.1483-03). Moscow: Russian FTSGSN 2003. 56 p.).
70. Hartman T.J., Taylor P.R., Alfthan G., Fagerstrom R., Virtamo J., Mark S.D., Virtanen M., Barrett M.J., Albanes D. Toenail selenium concentration and lung cancer in male smokers (Finland) // Cancer Causes Control. 2002, 13, N 10, 923-928.
71. Schnabel R., Lubos E., Messow C.M., Sinning C.R., Zeller T., Wild P.S., Peetz D., Handy D.E., Munzel T., Loscalzo J., Lackner K.J., Blankenberg S. Selenium supplementation antioxidant capacity in vitro and in vivo in patients with coronary artery disease: The Selenium Therapy in Coronary Artery disease Patients (SETCAP) Study // Am. Heart J. 2008, 156, N 6, 1201.e.1-1201.e.11
72. Гончарова О.А., Ільїна І.М. Характеристика імунорегулюючого впливу препарату Цефасель у жінок з аутоімунним тиреоїдитом постменопаузального віку // Ендокринологія. Матеріали ІІ Конгресу асоціації ендокринологів України. 2012, 17, №1, 22-23. (Goncharova OA Il'ina I.M. Characteristics of immunocorrective influence of the preparation Tsefacel in postmenopausal women with autoimmune thyroiditis // Endokrynologia. Materials of the II Congress of Endocrinologists Association of Ukraine. 2012, 17, N 1, 22-23).

(Надійшла до редакції 10.02.2014)

Селен і щитоподібна залоза (огляд літератури та дані власних досліджень)

О.А. Гончарова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме. В огляді наведено дані про роль сполучень селену (зокрема селенопротеїнів) у розвитку тиреоїдної патології. Особливу увагу приділено вивченню впливу помірного селенодефіциту на підвищення розповсюженості тиреопатології, в тому числі, з вогнищевими змінами в щитоподібній залозі, у м. Суми і Кролевецькому районі Сумської області.

Ключові слова: селен, селенодефіцит, тиреоїдна патологія.

Selenium and thyroid gland (literature review and data of own investigations)

O.A. Goncharova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. The review presents data on the role of selenium (in particular, selenoproteins) in the development of thyroid diseases. A particular attention is paid to the influence of moderate selenium deficiency on increasing prevalence of thyroid pathology, including diseases with focal changes within the thyroid, in Sumy City and Krolevets District of Sumy region.

Keywords: selenium, selenium deficiency, thyroid pathology.

Діабетична нейропатія. Роль 12/15-ліпоксигенази та метаболізму арахідонової кислоти

Р.В. Ставнійчук¹,
Т.М. Кучмеровська²

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка;

²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна Національної Академії Наук України

Резюме. Діабетична нейропатія (ДН) є найбільш поширеною формою нейропатії в розвинених країнах світу та супроводжується більшою кількістю госпіталізацій, ніж усі інші форми діабетичних ускладнень разом, і є причиною від 50% до 75% нетравматичних ампутацій, а її наявність підвищує ймовірність ампутації в 25 разів. Сучасні уявлення щодо патогенезу ДН базуються на досить широкому спектрі різних молекулярно-біохімічних механізмів, основна деструктивна роль багатьох із яких була виявлена досить нещодавно завдяки експериментальним дослідженням, проведеним в останні роки. Цей огляд присвячений як основним добре відомим патологічним механізмам розвитку ДН, зокрема ініційованим гіперглікемією, оксидативно-нітрозативним стресом, активацією поліолового шляху обміну глюкози, накопиченням кінцевих продуктів посиленого глікування, активацією протеїнкінази С, активацією полі(ADP)рибозо-полімерази, активацією міоген активованих протеїнкіназ, так і механізмам, виявленим останніми роками – активації ферментів метаболізму арахідонової кислоти (ліпоксигенази та циклооксигенази 2) та стресу ендоплазматичного ретикулулу. Також в огляді розглянуто можливий механізм взаємодії між 12/15-ліпоксигеназою та іншими патогенетичними механізмами розвитку ДН.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, 12/15-ліпоксигеназа.

1. Актуальність проблеми цукрового діабету та його ускладнень

Серед ендокринних захворювань одним із найтяжчих є цукровий діабет (ЦД). Останнім часом у багатьох країнах світу захворюваність на ЦД та прояви його ускладнень різко зросли. Кількість

хворих на ЦД в Україні також постійно зростає. Це відбувається, переважно, за рахунок хворих на ЦД 2-го типу, до того ж у різних регіонах України на кожного зареєстрованого пацієнта припадає 2-2,5 недіагностованих хворих. Збільшення захворюваності на ЦД із кожним роком пов'язано з епідеміологічними особливостями розвитку діабету, а також із кращою його діагностикою. Поширеність ЦД серед населення різних країн становить від 1,5 до 6%, а в Україні налічується понад 1,3 мільйонів хворих на ЦД як 1-го, так і 2-го типу.

* адреса для листування (Correspondence): Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01601, Україна. e-mail: stavroman@gmail.com

Серед ускладнень ЦД найбільш часто виникає нейропатія, що призводить до інвалідизації та підвищує смертність хворих. Розповсюдженість діабетичної нейропатії (ДН) серед хворих на ЦД обох типів сягає 60-70% [1,2]. Основною причиною розвитку ДН є довготривала гіперглікемія та пов'язані з нею порушення обміну речовин: активація поліолового шляху обміну глюкози, окислювальний стрес, накопичення кінцевих продуктів посиленого глікування, зміни в ліпідному метаболізмі та асоційовані з діабетом серцево-судинні фактори ризику [3]. Зміни, що виникають за діабету в мікросудинах, подібні спостережуваним за діабетичної ретинопатії й нефропатії та за механізмом їх виникнення не відрізняються від патологічних змін мікросудин нервів [4].

Нейропатія, що розвивається за ЦД, може призводити до уражень будь-яких нервів, або окремих нервових волокон. Залежно від локалізації ураження розрізняють наступні види нейропатій: сенсорні, серед яких розрізняють гостру сенсорну нейропатію та хронічну сенсомоторну; фокальну та мультифокальну нейропатії та автономну нейропатію [2].

Сенсомоторна полінейропатія є найпоширенішим типом, що уражує близько 30% хворих на ЦД, які перебувають на лікуванні в стаціонарі, та 25% тих, хто не стоїть на обліку та лікується в домашніх умовах [1]. Станом на 2010 р. у глобальному аспекті від ДН потерпають близько 131 млн людей (1,9% населення) [5]. Незважаючи на те, що існує широкий спектр лікарських засобів для симптоматичного лікування ДН, перебіг до 50% її може бути асимптоматичним або ж із втратою чутливості, що не помічається хворим, але становить серйозну загрозу через можливість безболісного ураження його стоп [6,7].

Прогресування нейропатії залежить від ступеня глікемічного контролю за обох типів діабету. Спочатку, з більшою ймовірністю, уражуються стопи і ноги, а потім кисті рук та руки. Розвиток ДН залежить також від тривалості діабету, віку, паління, гіпертензії і гіперліпідемії тощо, які є чинниками ризику її розвитку [8].

На даний час лікування ДН поступово відходить від симптоматичного та все більше спрямоване на усунення причин її виникнення, зокрема окислативно-нітрозативного стресу всередині клітин (ендотеліальних, мезангіальних, гліальних клітин та нейронів), що порушує регуляцію внутрішньоклітинного вмісту глюкози. З урахуванням розвитку окислативно-нітрозативного стресу та інших суміжних механізмів, наразі в стадії вивчення або ж клінічних випробувань зна-

ходиться ціла низка нових препаратів, таких як таурин, ацетил-L-карнітин, альфа-ліпоева кислота, інгібітор протеїнкінази С (рубоксістаурин), інгібітори альдозоредуктази (фідарестат, епалрестат, ранірестат), інгібітори кінцевих продуктів посиленого глікування (бенфотіамін, аспірин, аміногуанідин), інгібітор гексозамінового шляху (бенфотіамін), інгібітор полі-ADP-рибозополімерази (нікотинамід) та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (трандолаприл). Розвиток галузі створення перспективних сучасних препаратів для лікування ДН є реальною нагальною проблемою і потребує інтенсивних довготривалих порівняльних випробувань [9].

Відомо, що флавоноїди і поліфеноли можуть протидіяти окислативно-нітрозативному стресу і бути корисними при багатьох хронічних захворюваннях [10]. Байкалеїн (5,6,7-тригідроксифлавонон), флавоноїд, що спочатку був виділений із коріння шоломниці байкальської (*Scutellaria baicalensis*), протягом багатьох століть використовувався в традиційній китайській медицині як антибактеріальний та противірусний засіб. Крім його антиоксидантних властивостей було показано, що байкалеїн інгібує ксантиноксидазу, 12/15-ліпоксигеназу, р38 MAPK, цитозольну фосфоліпазу А2, запальні реакції, а також накопичення сорбітолу в тваринних та клітинних моделях хронічного захворювання [11]. Численні дослідження свідчать про ефективність байкалеїну проти експериментальної ренінзалежної гіпертензії, дисфункції ендотелію, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, церебральної ішемії [12], раку [13], хвороби Паркінсона [14], а також болю запального походження. За діабету та його ускладнень ефективність байкалеїну та інших гідроксифлавононів остаточно не з'ясована, хоча є експериментальні дослідження, які припускають, що байкалеїн протидіє цитокін-індукованій дисфункції бета-клітин підшлункової залози [15], активації мікрогліальних клітин, прозапальній відповіді, втраті гангліозних клітин і збільшенню проникності судин – характерним чинникам ранньої діабетичної ретинопатії [16]. Також байкалеїн здатен пригнічувати розвиток діабетичної периферичної нейропатії [17].

2. Молекулярно-біохімічні механізми діабетичної нейропатії

Інтенсивна антигіперглікемічна терапія та жорсткий контроль рівня глюкози в крові не тільки уповільнюють розвиток ДН, але й знижують ймовірність її виникнення, що свідчить про

Огляди

основну роль гіперглікемії в розвитку цього мікроциркуляторного ускладнення. Це було доведено на прикладі двох найбільших клінічних випробувань на пацієнтах із ЦД 1-го типу – діабетичне випробування з ускладненнями та контрольне [18] та на пацієнтах із ЦД 2-го типу – проспективне дослідження діабету у Великій Британії UKPDS 35 [19].

Для того, щоб пов'язати хронічну гіперглікемію та суттєві біохімічні, фізіологічні та гістологічні зміни, що виникають у хворих на діабет пацієнтів, були запропоновані численні механізми, які залучені до їх виникнення. Найбільш прийнятною на сьогоднішній день є судинна концепція, яка стверджує, що ендотеліальні порушення є причиною зниження кровотоку та виникнення внутрішньонервової гіпоксії, що відіграє основну роль у виникненні патофізіологічних та морфологічних змін у діабетичному нерві [20]. Зміни ендотелію в судинах нервів (*vasa nervorum*), у свою чергу, відбуваються завдяки багатьом більш глибоким молекулярно-біохімічним механізмам: посиленій активності альдозоредуктази, оксидативно-нітрозативному стресу [21], активації протеїнкінази С [22], змінам у метаболізмі арахідонової кислоти та простагландинів, активації полі(ADP-рибозо)полімерази-1 [23], збільшенню рівня ангіотензину II та активації AT-1 рецептора [24], циклооксигенази 2 (COX2) та 12/15-ліпоксигенази (12/15-LO) [25,26], посиленому фосфорилуванню кіназ, активованих мітогенами (МАРК) [27,28], стресу ендоплазматичного ретикулулу [29-31] та іншим.

Нейрохімічна концепція передбачає особливу важливість перерахованих механізмів у розвитку периферичної ДН (ПДН) у підтримуючих елементах периферичної нервової системи: нейронах дорзальних корінцевих гангліїв, Шваннівських клітинах, олігодендроцитах спинного мозку та інших. Слід також враховувати й інші патологічні процеси, що мають місце в периферичному нерві за тривалої гіперглікемії: зниження активності Na^+/K^+ -АТРази, підвищене цитозольне співвідношення NADH/NAD [32], зміни в метаболізмі жирних кислот та фосфоліпідів [33]. Однак деякі з них не є доведеними на 100% (апоптоз нейронів дорзальних корінцевих гангліїв викликаний порушенням функції мітохондрій) [34, власні спостереження]. Взаємозв'язок між різними перерахованими механізмами розвитку ПДН представлено на рис. 1.

Поліоловий (або сорбітоловий) шлях має важливе значення для розвитку всіх мікросудинних діабетичних ускладнень, у тому числі ПДН.

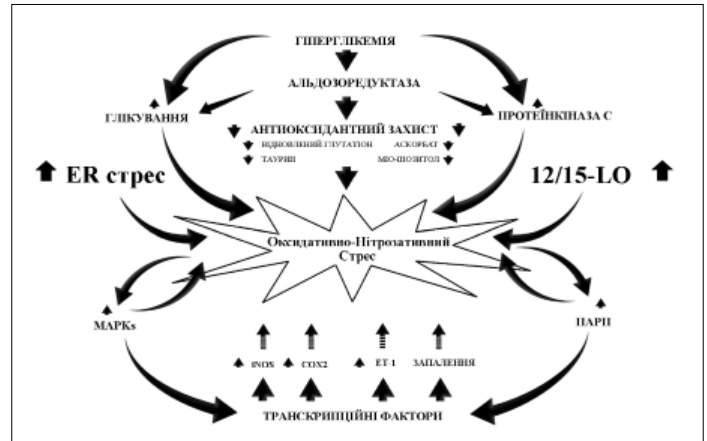


Рисунок 1. Взаємозв'язок між різними патогенетичними механізмами розвитку ДН. Модифіковано з [3].

Він був відкритий у 1950 році [35], а пізніше була встановлена його особлива роль у розвитку діабетичних ускладнень в інсуліннезалежних клітинах – клітинах сітківки, подоцитах нирок та нервових клітинах (нейронах та гліальних клітинах). Сам шлях складається з двох реакцій: у першій із них альдозоредуктаза перетворює глюкозу на сорбітол, використовуючи NADPH як кофактор, а в другій – сорбітол-дегідрогеназа перетворює сорбітол на фруктозу, відновлюючи при цьому NAD до NADH. Також у цей період були одержані переконливі дані щодо вирішального внеску цього шляху в розвиток ПДН [36]. Вважалося, що накопичення в клітинах сорбітолу, який не проникає крізь клітинні мембрани, призводить до осмотичного шоку, проте його концентрація в нервовій тканині, навіть за ЦД, досить низька [27]. Тому зараз поширене інше припущення, яке ґрунтується на прискореному використанні альдозоредуктазою NADPH для синтезу сорбітолу в клітині за умов гіперглікемії, що, у свою чергу, призводить до зниження синтезу відновленого глутатіону, міо-інозитулу (що необхідний для нормального функціонування нервів), оксиду азоту та таурину. Проте як в інсулінзалежних, так і в інсуліннезалежних клітинах за фізіологічних концентрацій глюкози, альдозоредуктаза також функціонує як фермент, що відновлює токсичні альдегіди до неактивних спиртів [37], тому багато інгібіторів альдозоредуктази не пройшли необхідних етапів клінічних випробувань, або навіть були відкликани з ринку (толрестат) [38].

Роль **кінцевих продуктів посиленого глікування (КППГ)** (англ. AGE – advanced glycation end products) у розвитку діабетичних ускладнень також досить добре встановлена. КППГ – це гетерогенна група молекул, що утворюються після

неферментативного приєднання цукрів до залишків аргініну та лізину білків, вільних аміногруп ліпідів, або до гуаніну нуклеїнових кислот [39]. Цей процес неферментативного глікування був вперше описаний Майяром на початку 1900-х років, але вже на той час він припустив, що це може бути важливим патогенетичним процесом при діабеті. Реактивні дикарбоніли, такі як 3-дезоксиглюкоза, гліоксаль, і метилгліоксаль, є сильнодіючими активними формами, які також можуть модифікувати білки, ліпіди і нуклеїнові кислоти навіть у 2000 разів ефективніше, ніж глюкоза [40].

Завдяки поєднанню підвищеного надходження глюкози до гліколізу та зниженню активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (детальніше пояснення наведено нижче), обидва гліцеральдегід-3-фосфат і дигідроксиацетонфосфат накопичуються в нейроні. За нормальних умов низькі рівні цих метаболітів перетворюються в метилгліоксаль, проте за умов гіперглікемії концентрація метилгліоксалу всередині нейрона збільшується через неензиматичне руйнування цих двох гліколітичних метаболітів [41].

КППГ взаємодіють із рецепторами клітинної поверхні, зокрема з рецептором для кінцевих продуктів посиленого глікування (RAGE), та викликають каскад внутрішньоклітинних сигнальних перетворень через фосфатидилінозитол-3-кінази (PI-3K), Ki-Ras і MAPK [42]. У свою чергу, активація Ki-Ras/АКТ та MAPK призводить до активації транскрипційного фактора NF-κB, відповідального за експресію індукованої синтази оксиду азоту, циклооксигенази-2, ендотеліну-1, молекул клітинної адгезії та прозапальних цитокінів – IL-6 та TNF-α, які посилюють розвиток прозапальних станів за діабетичної нейропатії [24,43].

Як вже згадувалося вище, гіперглікемія викликає накопичення гліцеральдегід-3-фосфату, який перетворюється на діацилгліцерол, та активує **протеїнкіназу С**. Протеїнкіназа С, у свою чергу, є модулятором багатьох сигнальних каскадів: VEGF, NF-κB, e-NOS, TGF-β, NADPH оксидази [37,44]. Гіперактивація цих каскадів за умов гіперглікемії призводить до накопичення колагену та фібронектину в міжклітинному матриксі, ангіогенезу, експресії прозапальних генів, накопичення активних форм кисню, тощо [45].

У 2000 році Brownlee запропонував так званий з'єднуючий механізм, що пояснює взаємозв'язок між надлишковим утворенням **активних форм кисню (АФК)** та розвитком суттєвих порушень вищезгаданих механізмів та активацією полі-АДР-рибозополімерази (ПАРП) [46]. Його групою було доведено, що постійна гіперглікемія

всередині інсуліннезалежних клітин призводить до значного підвищення внутрішньоклітинної концентрації активних форм кисню [37].

За нормальних умов у результаті перетворення глюкози через гліколіз та цикл Кребса утворюється NADH та FADH₂, які є донорами електронів для електронтранспортного ланцюга, що складається з комплексів I, II, коензиму Q, комплексу III, цитохрому С та комплексу IV. Послідовно проходячи через ці комплекси, електрони утворюють градієнт H⁺ у міжмембранному просторі мітохондрій та, у кінцевому підсумку, переносяться на молекулярний кисень, який вони відновлюють до води. Створений же протонний градієнт використовується АТР-синтазою для синтезу АТР або роз'єднуючими білками для утворення теплової енергії.

За патологічних умов при високому вмісті глюкози всередині клітини утворюється більше NADH та FADH₂ в циклі Кребса та більше електронів передається ними до електронтранспортного ланцюга. У результаті цього міжмембранний протонний градієнт зростає до певної межі після якої подальший транспорт електронів на комплекс III заблокований, що повертає електрони назад на комплекс Q, який транспортує їх по одному на молекулярний кисень, утворюючи, таким чином, радикал супероксиду [47].

Обумовлене гіперглікемією продукування супероксиду активує **ПАРП**, активація якої інгібує активність гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що у свою чергу «запускає» одразу декілька патологічних процесів: сорбітоловий та гексозаміновий шлях, активує протеїнкіназу С та продукування КППГ [37]. У нормі полі-АДР-рибозо-полімераза-1 знаходиться в ядрі та активується після утворення розривів у молекулі ДНК, які утворюються при дії на молекулу надлишку АФК. Після активації ПАРП розщеплює молекулу NAD на дві її складові – нікотинамід та АДР-рибозу, після чого полімери АДР-рибози рибозилують молекули внутрішньоядерних білків, серед яких також є гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа, що відіграє важливу роль у репарації ДНК [48].

У численних експериментальних дослідженнях було показано, що інгібування ПАРП або генетичне нокаутування ПАРП-1 в експериментальних тварин протидіяло розвитку багатьох діабетичних ускладнень [3,23,49].

Також супероксид швидко перетворюється в інші АФК, тобто гідроксильні радикали (реакції Фентона і Габера-Вейса), пероксинітрит (реакція з окисом азоту) і гідрогенпероксид (реакції, що каталізуються внутрішніми супероксиддисмута-

Огляди

зами). Швидкість реакції супероксиду з окисом азоту перевищує щонайменше на один порядок швидкості інших вищевказаних реакцій, що свідчить про те, що пероксинітрит є головним окислювачем у біологічних системах [50].

Пероксинітрит викликає наступні численні цитотоксичні ефекти (нітрозативний стрес): 1) нітрування та нітросилування білків, 2) індукцію одноланцюгових розривів та модифікацію основ ДНК, 3) активацію ПАРП, що впливає на зміни в регуляції транскрипції та експресії генів, 4) зміни клітинного сигналіngu, 5) мітохондріальні дисфункції, і, у кінцевому випадку, 6) індукцію некрозу та апоптозу [50,51].

Вплив оксидативно-нітрозативного стресу на розвиток діабетичної нейропатії був досить добре вивчений у багатьох дослідженнях [21,23,51,52].

Підвищення фосфорилування **МАРК** було виявлено в периферичному нерві діабетичних пацієнтів [53], у кількох тваринних моделях діабету [27,28,54], а також Шваннівських клітинах людини, культивованих із глюкозою у високій концентрації (30 мМ) [28], та є патофізіологічним механізмом розвитку ПДН. Беручи до уваги, що активація МАР-кіназ (с-Jun N-кінцева кіназа (JNK), p38 та ERK) може відбуватися у відповідь на стрес, її причиною можуть бути осмотичний стрес, окислювальний стрес, активація RAGE або поєднання цих факторів [55]. Введення специфічного інгібітора p38 діабетичним щурам запобігає активації та ядерній транслокації p38 у нейронах дорзальних корінцевих гангліїв [56].

Як p38 МАРК [56], так і, останнім часом, ERK [57], залучаються до нейропатичних змін при діабеті. Зокрема підвищення фосфорилування p38 МАРК залучене до розвитку дефіциту нервової провідності, еректильної діабетичної автономної нейропатії та васкулопатії [58], механічної гіпералгезії [59] і тактильної аллодінії [60]. Більше того, інгібування p38 МАРК своїми специфічними інгібіторами SB239063 і SB203580 протидіє розвитку пов'язаних із діабетом виснаження відновленого глутатіону в периферичних нервах та надекспресії фактора некрозу пухлин- α в нейронах дорзальних корінцевих гангліїв [58,60].

Дослідження, які проводяться останнім часом, висвітлюють важливу роль **стресу ендоплазматичного ретикулума (ER)** у розвитку хронічних діабетичних ускладнень, таких як нефропатія [61], початкові стадії ретинопатії [62], а також зниження когнітивних функцій [63].

Вважають, що стрес ендоплазматичного ретикулума є одним із основних механізмів метаболічних захворювань, включаючи ожиріння і

діабет [62-65]. Він є результатом пошкодження ендоплазматичного ретикулума – органели, що відіграє ключову роль у трансляції та пост-трансляційній модифікації синтезованих білків. Стрес ER призводить до патологічної регуляції транскрипції та експресії генів, змін у функціональній спроможності іонних каналів, метаболізму, сигналіngu, окислювальному стресі і запаленні [61,65]. Для протидії ER стресу, ER «вмикає» так звану відповідь на незгорнуті білки (unfolded protein response, UPR), що включає 3 класичні сигнальні шляхи: 1) PKR-подібну еукаріотичну ініціюючу кіназу 2A (PERK), яка фосфорилує еукаріотичний фактор ініціації 2 α (eIF2 α), що призводить до загального пригнічення біосинтезу більшості білків, а також має наслідком активацію трансляції невеликої групи мРНК, що мають інгібіторні 5'-відкриті рамки зчитування (англ. upstream open reading frames, uORFs), які за нормальних умов **пригнічують трансляцію** кодуючих білок послідовностей; 2) IRE1 (inositolrequiring enzyme-1) бере участь у мобілізації кількох сигнальних молекул, сплайсингу та трансляції активного транскрипційного фактора, що називається XBP-1 (X box-binding protein 1), ER шаперонів, таких як BiP/GRP78 (glucoseregulated protein 78) та GRP94, а також білка, гомологічного ССАТ/енхансер-зв'язуючому білку, (СНОР) та інших компонентів, пов'язаних із процесом **деградації ендоплазматичного ретикулума**; 3) активуючого фактора транскрипції-6 (ATF-6), який переміщується в апарат Гольджі, де завдяки протеолізу утворює активний фактор транскрипції ATF-6N, **стимулюючи експресію шаперонів** та XBP-1. Ці три класичні шляхи UPR функціонують разом для зменшення загального синтезу білка, сприяння деградації білків, а також для збільшення потужностей правильного фолдингу та посттрансляційної модифікації для вирішення проблеми стресу ендоплазматичного ретикулума [61,65].

Проте надмірне і довготривале підвищення UPR і зокрема XBP-1, СНОР, ATF-4 в результаті може призводити до пошкодження клітин [61,65].

Коли фактори росту та цитокіни зв'язуються з їх рецепторами на клітинній поверхні, вони можуть активувати кілька фосфоліпаз, що діють на мембранні фосфоліпіди, вивільнюючи арахідонову кислоту – попередника декількох ейкозаноїдів, яким притаманні потужні біологічні ефекти. Метаболізм арахідонової кислоти може здійснюватися трьома основними окисними шляхами: шляхом **циклооксигенази (COX)**, за якого продукуються простагландини, шляхом **ліпоксигенази (LO)** з утворенням гідроксиейкозатетрає-

нових кислот (HETEs) та лейкотрієнів, і шляхом **цитохрому P450** монооксигенази, що утворює як епоксиди, так і HETEs [66].

Продукти метаболічного шляху, що каталізуються **цитохромом P450**, мають потужні вазоактивні властивості, особливо в нирках. Культивування епітеліальних клітин проксимальних каналців щурів у середовищі з високим вмістом глюкози призводило до збільшення накопичення позаклітинного матриксу і гіпертрофії, що є одним з основних факторів пошкодження епітеліальних клітин проксимальних каналців за діабетичної нефропатії. Висока концентрація глюкози збільшувала продукцію АФК та індукувала зміни рівнів експресії цитохромів 4A і 2C11, що, у свою чергу, викликало зміни концентрацій 20-HETEs та ейкозотетраєнів (EETs). Індуковане високою концентрацією глюкози пошкодження епітеліальних клітин проксимальних каналців було блоковане HET0016 – інгібітором цитохрому s4 [67].

Ферменти COX-1 та COX-2 каталізують першу стадію біосинтезу простагландинів (PG) шляхом перетворення арахідонової кислоти в PGH2 [68], PGH2 далі перетворюються в інші PG і ейкозаноїди, такі як PGE2, PGD2, PGF2 α , PGI 2 (простациклін) і тромбоксан.

COX-1 конститутивно експресується в більшості клітин і відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних функціях у різних клітинах і тканинах. Проте COX-2, як правило, експресується на низькому або непомітному рівні в більшості тканин і клітин, але значно індукується такими стимулами як ліпополісахариди, цитокіни, наприклад, інтерлейкін (IL)-1 α , IL-1 β і ФНП- α , і фактори росту [68]. Експресія COX-2 збільшується за умов діабету в сітківці ока, периферичних нервах та спинному мозку, де вона була локалізована в олігодендроцитах [69].

Хоча COX-2 і утворює судинорозширювальний та захисний простациклін, вона також виробляє потужний запальний простагландин – PGE2. Селективні інгібітори COX-2 запобігають розвиткові дефіциту рухової провідності та дефіциту поживних речовин, пов'язаному зі зменшенням кровотоку, окислювальному стресу периферичного нерва і запаленню, а також спинній гіпералгезії в діабетичних щурів. Діабетичні COX-2-дефіцитні миші були захищені від уповільнення MNCV (motor nerve conduction velocity) і SNCV (sensory nerve conduction velocity), втрати субепідермальних нервових волокон і окисного пошкодження, що чітко проявляється в діабетичних мишей дикої типу [70].

3. Наявні відомості щодо ролі 12/15-ліпоксигена-

зи (12/15-LO) в розвитку діабетичних ускладнень

Ліпоксигенази (LOs) в основному класифікуються як 5-, 8-, 12- або 15-LO, на основі їх здатності приєднувати молекулярний кисень у відповідному положенні вуглецю арахідонової кислоти. Є п'ять активних LOs, знайдених у людини: 5-LO, 12S-LO, 12R-LO, 15-LO-1, і 15-LO-2 [71]. Людська та кроляча 15-LO і лейкоцитарна 12-LO мають високий ступінь гомології і класифікуються як 12/15-LOs, оскільки вони можуть утворювати з арахідонової кислоти як 12(S)-HETE, так і 15(S)-HETE через їх попередники гідроперокси [72].

Лейкоцитарна **12/15-LO** є цитозольною негемовою залізовмісною діоксигеназою, що окислює етерифіковану арахідонову кислоту ліпопротеїнів (ефірів холестерину), а також фосфоліпідів, з утворенням біологічно активних ліпідів – ейкозаноїдів [28]. Вони включають в себе первинні нестабільні 12(S)- і 15(S)-гідроперокситетраєнові (HPETE) кислоти, що є нестабільними та мають високу токсичність і майже негайно перетворюються на стабільніші гідроксиейкозатетраєнові (HETE) кислоти під впливом глутатіонпероксидази [33]. Також продуктами 12/15-ліпоксигенази є гепоксиліни, триоксиліни, гідроперокси-октадекадієнова кислота (HpODE) та ліпоксини, які також утворюються з відповідних HPETE. 12-HPETE, як продукт 12/15-LO, може бути перетворений у неактивну 10-гідрокси-11,12-епоксиейкозатриєнову кислоту (гепоксилін В3) та в біологічно активну 8-гідрокси-11,12-епоксиейкозатриєнову кислоту (гепоксилін А3), також у деяких тканинах можуть утворюватись тригідрокси-вмісні триоксиліни, такі як 8,9,12-тригідрокси-ейкозатриєнова кислота (триоксилін С3). 15-HPETE можуть бути продуктами відповідно ізоформ 12/15-LO у гризунів і кролів, або однієї з двох ізоформ 15-LO – у людей. Тоді як 15-LO-1 продукує 90% 15-HPETE та 10% 12-HPETE, 15-LO-2 продукує виключно 15-HPETE і може використовувати в якості субстрату тільки арахідонову кислоту. Як і 12-HPETE, 15-HPETE може бути попередником синтезу різних вторинних ліпідних медіаторів, таких як HEETA (гідроксиейкозатриєнові кислоти) або THETAs (триоксиліни). 15-LO-1 та епідермальна 12-LO (e12-LO) також може метаболізувати лінолеву кислоту, генеруючи при цьому 13-HpODE (гідропероксиоктадекадієнову кислоту), яка далі перетворюється на 13-HODE шляхом перекисного окиснення [73].

Ліпідні продукти ліпоксигеназ мають тканинно специфічний спектр дії, що потребує подальшого з'ясування. Наприклад, 12 (S)-HETE і 15

Огляди

(S)-НРЕТЕ залучені до зв'язування моноцитів у судинній системі, стимулюючи різні молекули клітинної адгезії (СAM) та РКС [33], а такий продукт як 13(S)НрODE має прозапальну дію, яка опосередкована різними факторами транскрипції, у тому числі, NF-κB [73], НЕТЕ також беруть участь у процесі росту клітин, діючи через різні MAPK [72]. Етерифіковані 15-НЕТЕ переважають у периферичних моноцитах людини, а 12-НЕТЕ – у тромбоцитах [74].

Дослідження останніх років свідчать про те, що за обох форм діабету відбувається істотна втрата β-клітин підшлункової залози. Експерименти з використанням генетично нокаутованих тварин та підходи білкового нокауту забезпечили ясність у сучасних дослідженнях важливої ролі 12/15-LO у функціонуванні острівців Лангерганса. Інсулінорезистентність та зниження функціональної здатності клітин острівців, що розвиваються внаслідок високожирової дієти, були попереджені в мишей, нокаутних за геном лейкоцитарної 12-LO (12/15-LO), припускаючи, що функціонування 12/15-LO має безпосереднє відношення до діабету 2 типу та дисфункцій β-клітин у стані ожиріння [75]. Також відомим фактом є те, що, на відміну від контрольних мишей C57BL/6J, 12/15-LO-нокаутні миші (на тому ж генетичному тлі) були стійкі до діабету, індукованого низькими дозами стрептозоточину [76]. Роль 12-LO як ключового посередника в розвитку аутоімунного діабету підтверджується експериментальними дослідженнями з діабетичними (NOD) мишами, які не страждають ожирінням, нокаутними за 12/15-LO. Фенотип самиці NOD миші включає в себе спонтанний розвиток діабету аутоімунного типу. 12/15-LO-нокаутування призводить до значного зниження вірогідності (2,5% проти понад 60% у контрольних тварин) розвитку діабету [77].

Арахідонова кислота стимулює секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, які інгібуються 12/15-LO, що пов'язано зі скороченням доступної арахідонової кислоти, яка використовується як субстрат для 12/15-LO [78]. Також безпосередніми ефектами для β-клітин, пов'язаними зі стимуляцією 12/15-LO, є активація вторинних месенджерів c-Jun N-термінальної кінази та р38 MAPK, обидва з яких посилюють фосфорилування у відповідь на активацію 12/15-LO [79].

Лейкоцитарна 12-LO (12/15-LO) є важливим фактором модуляції функцій адипоцитів *in vivo*, що було показано на прикладі моделей ожиріння, індукованого високожировою дієтою. Порівнян-

ня 12/15-LO-нокаутних мишей з мишами дикого типу C57BL6/J, що отримували стандартний раціон або корм із високим вмістом жирів, показало, що 12/15-LO є основним ферментом генерації 12(S)-НЕТЕ за умов ожиріння [80].

Детальніші дослідження ролі продуктів 12/15-LO в адипоцитах показали, що додавання 12(S)-НЕТЕ і 12(S)-НРЕТЕ безпосередньо до диференційованих 3T3-L1 адипоцитів збільшувало експресію запальних цитокінів TNF-α, MCP-1, IL-6 та IL-12p40, та зменшувало експресію протизапального адипокіну та адипонектину. Крім того, ці продукти призводили до інсулінорезистентності, яку було виявлено за зменшенням інсулін-опосередкованої активації ключових інсулін-сигналізуючих білків, таких як Akt і IRS-1 (субстрату рецептора інсуліну-1) [81].

Атеросклероз пов'язаний із хронічним запаленням на кожному етапі розвитку хвороби, що значною мірою залежить від балансу про- та протизапальних факторів у відповідний момент часу. При цьому як 12-, так і 15-LO ферменти та їхні продукти є критичними чинниками як розвитку, так і пригнічення запалення [82]. У той час, як ліпідні продукти 12-LO, такі як 13-HODEs і 12(S) НЕТЕs, мають однозначно атерогенні властивості, 15-LO-1 і 15-LO-2 можуть мати як про-, так і антиатерогенну дію, залежно від метаболітів, що утворюються, і конкретного типу клітин та застосованої тваринної моделі [83]. Наприклад, 15-LO-1 може генерувати ліпоксини, протектини та резолвіни, які пов'язані з інгібуванням запального процесу в судинній мережі [84]. Тим менш, як 15-LOX-1, так і 15-LOX-2 продукують 15-НЕТЕs, що можуть додатково метаболізуватися 5-LOX з утворенням протизапальних ліпоксинів A4 і B4 [85].

Достатньо численними є повідомлення про важливу роль 12/15-LO в розвитку діабетичної нефропатії [86,87]. Також треба відзначити, що концентрація 12(S)-НЕТЕ збільшується в сечі хворих на цукровий діабет із ранньою хворобою нирок. мРНК як 12-, так і 15-LO, а також експресія білка зростають паралельно зі встановленими маркерами діабетичної нефропатії. Експресія 12/15-LO збільшувалась у клубочках нирок діабетичних тварин і, як було показано, глюкоза безпосередньо підвищувала експресію 12/15-LO в культурі мезангіальних клітин [88].

Ліпоксигеназний шлях також є посередником в індукованій високою концентрацією глюкози адгезії моноцитів до ендотеліальних клітин [89]. Крім того, він також є критичним медіатором гіпертрофії мезангіальних клітин та накопичення

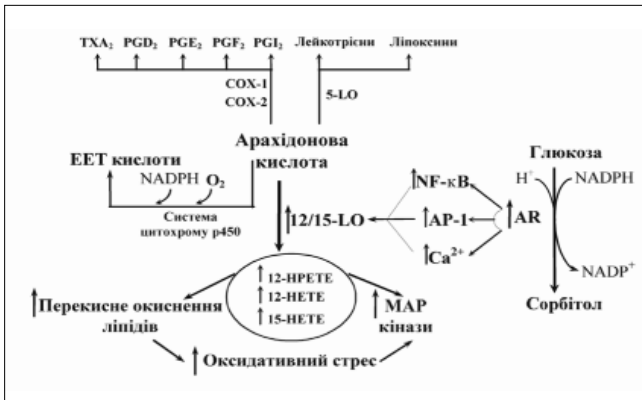


Рисунок 2. Механізм поєднання активації ферментів метаболізму арахідонової кислоти та інших патогенетичних механізмів розвитку хронічних діабетичних ускладнень

матриксу, індукованого впливом TGF- β і ангіотензином II [90]. Цей ефект може бути блокований фармакологічним інгібуванням або цільовим нокаутуванням гена 12/15-LO [33,86,87]. Культура мезангіальних клітин щура, оброблених TGF- β і ангіотензином II, проявляє підвищення експресії мРНК 12-LO, а також зростання 12(S)-HETE як основного продукту 12-LO [90].

Також наявні відомості про причетність 12/15-LO до розвитку діабетичної ретинопатії. Зокрема нещодавно було виявлено, що рівень продукту 5-LO – 5HETE був значно підвищений у склоподібному тілі, особливо за умови непроліферативної діабетичної ретинопатії, але тим не менше не було виявлено істотних відмінностей у концентраціях 15HETE [91]. Також було показано, що в сітківці 5-LO нокаутних діабетичних мишей значно знижене продукування супероксиду, зменшений лейкостаз, та експресія NF- κ B порівняно з діабетичними тваринами дикого типу. 12/15-LO нокаутні діабетичні миші також мали зменшений лейкостаз, але не мали ніяких змін в експресії NF- κ B чи продукуванні супероксиду. Отже був зроблений висновок, що шлях 5-LO є придатнішим для інгібування при лікуванні діабетичної ретинопатії [92].

Отже наявні відомості про присутність 12/15-LO у периферичній нервовій тканині, її біохімічне значення та функцію її продуктів – 12(S)HETE та 15(S)HETE у внутрішньоклітинних процесах, а також дані про її значення в розвитку інших мікросудинних ускладнень діабету дозволяють припустити, що 12/15-LO причетна також і до розвитку діабетичної нейропатії, як одного з найпоширеніших діабетичних хронічних ускладнень, що потребує більш конкретних досліджень. Підвищення експресії 12/15-LO в сіднич-

ному нерві та накопичення 12(S)HETE чітко проявляється в C57BL6/J мишей дикого типу за діабету, індукованого стрептозотоцином. Відомо, що 12(S)HETE можуть викликати окислювальний стрес [25,33], прозапальну реакцію [88] та впливати на передачу сигналу через РКС і MAPK [93]. Таким чином, надлишкова експресія і активація 12/15-LO може призвести до функціональних змін, характерних для ПДН, за допомогою багатьох механізмів. Вищезазначені дані добре узгоджуються з позитивним ефектом від інгібування 12/15-LO [17,26] або дефіциту гена лейкоцитарної 12/15-LO [25] щодо функції периферичних нервів за експериментальної діабетичної нейропатії. Нокаутні за геном лейкоцитарної 12/15-LO миші, які утримувались за умов високожирової дієти, були частково захищені від моторного та сенсорного дефіциту провідності, що чітко проявляються за умов високожирової дієти в мишей дикого типу. Інгібування 12/15-LO за допомогою натуральних (байкалейн) чи штучно синтезованих інгібіторів (циннаміл-3,4-дигідрокси- α -ціаноциннамат) покращувало показники уповільнення моторної та сенсорної нервової провідності в мишей із діабетом, індукованим стрептозотоцином, і це не було пов'язано з корекцією або поліпшенням гіперглікемії [17,26].

Механізм поєднання активації ферментів метаболізму арахідонової кислоти та інших патогенетичних механізмів розвитку хронічних діабетичних ускладнень представлено на рисунку 2.15

На основі проаналізованих даних стає очевидним, що 12/15-ліпоксигеназа та метаболізм арахідонової кислоти відіграють важливу роль у патогенезі діабетичної нейропатії, як одного із тяжких ускладнень ЦД. В огляді розглянуто механізми, які залучені до розвитку діабетичної нейропатії. Однак, не виключено, що в майбутньому будуть відкриті нові механізми, що сприятиме цілеспрямованому лікуванню діабетичної нейропатії.

Список використаної літератури

1. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. Diabetic neuropathy // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2013, 42, N 4, 747-787.
2. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., Lauria G., Malik R. A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P.; on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care.* 2010, 33, N 10, 2285–2293.
3. Obrosova I.G. Diabetes and the peripheral nerve // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009, 1792, N 10, 931-940.
4. Giannini C., Dyck P.J. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus // *Ann. Neurol.* 1994, 36, N 3, 408-415.
5. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C. Years

Огляди

- lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012, 15, N 380, 2163-2196.
6. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S., Perkins B., Baconja M., Vinik A., Boulton A.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy*. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011, 27, N 7, 629-638.
 7. Holman N., Young R.J., Jeffcoate W.J. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England // *Diabetologia*. 2012 55, N 7, 1919-1925.
 8. Dailey G. Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes // *Clin. Ther.* 2011, 33, N 6, 665-678.
 9. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic Neuropathy and Oxidative Stress: Therapeutic Perspectives // *Oxid. Med. Cell. Longev.* Published online 2013 April 24.
 10. Sies H. Polyphenols and health: update and perspectives // *Arch. Biochem. Biophys.* 2010, 501, N 1, 2-5.
 11. Cui L., Zhang X., Yang R., Liu L., Wang L., Li M., Du W. Baicalein is neuroprotective in rat MCAO model: role of 12/15-lipoxygenase, mitogen activated protein kinase and cytosolic phospholipase A2 // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010, 96, N4, 469-475.
 12. Pallast S., Arai K., Pekcec A., Yigitkanli K., Yu Z., Wang X., Lo E.H., van Leyen K. Increased nuclear apoptosis-inducing factor after transient focal ischemia: a 12/15-lipoxygenase-dependent organelle damage pathway // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010, 30, N 6, 1157-1167.
 13. Androutsopoulos V.P., Ruparelia K., Arroyo R.R., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. CYP1-mediated antiproliferative activity of dietary flavonoids in MDA-MB-468 breast cancer cells // *Toxicology*. 2009, 264, N 3, 162-170.
 14. Hong D.P., Fink A.L., Uversky V.N. Structural characteristics of alpha-synuclein oligomers stabilized by the flavonoid baicalein // *J. Mol. Biol.* 2008, 383, N 1, 214-223.
 15. Chen M., Yang Z.D., Smith K.M., Carter J.D., Nadler J.L. Activation of 12-lipoxygenase in proinflammatory cytokine-mediated beta cell toxicity // *Diabetologia*. 2005, 48, N 3, 486-495.
 16. Yang L.P., Sun H.L., Wu L.M., Guo X.J., Dou H.L., Tso M.O., Zhao L., Li S.M. Baicalein reduces inflammatory process in a rodent model of diabetic retinopathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009, 50, N 27, 2319-2327.
 17. Stavniichuk R., Drel V.R., Shevalye H., Maksimchuk Y., Kuchmerovska T.M., Nadler J.L., Obrosova I.G. Baicalein alleviates diabetic peripheral neuropathy through inhibition of oxidative-nitrosative stress and p38 MAPK activation // *Exp. Neurol.* 2011, 230, N 1, 106-113.
 18. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus // *JAMA*. 2002, 287, N 19, 2563-2569.
 19. Stratton I., Adler A.I., Neil H., Matthews D., Manley S., Cull C., Hadden D., Turner R., Holman R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000, 321, N 7258, 405-412.
 20. Sytze Van Dam P., Cotter M.A., Bravenboer B., Cameron N.E. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms // *Eur. J. Pharmacol.* 2013, 719, N 1-3, 180-186.
 21. Obrosova I.G., Pacher P., Szabo C., Zsengeller Z., Hirooka H., Stevens M.J., Yorek M.A. Aldose reductase inhibition counteracts oxidative-nitrosative stress and poly(ADP-ribose) polymerase activation in tissue sites for diabetes complications // *Diabetes*. 2005, 54, N 1, 234-242.
 22. Sobhia M.E., Grewal B.K., Bhat J., Rohit S., Punia V. Protein kinase CβII in diabetic complications: survey of structural, biological and computational studies // *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2012, 16, N3, 325-344.
 23. Lupachyk S., Shevalye H., Maksimchuk Y., Drel V.R., Obrosova I.G. PARP inhibition alleviates diabetes-induced systemic oxidative stress and neural tissue 4-hydroxynonenal adduct accumulation: correlation with peripheral nerve function // *Free Radic. Biol. Med.* 2011, 50, N 10, 1400-1409.
 24. Davidson E.P., Coppey L.J., Holmes A., Yorek M.A. Effect of inhibition of angiotensin converting enzyme and/or neutral endopeptidase on vascular and neural complications in high fat fed/low dose streptozotocin-diabetic rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2012, 677, N 1-3, 180-187.
 25. Obrosova I.G., Stavniichuk R., Drel V.R., Shevalye H., Varenjuk I., Nadler J.L., Schmidt R.E. Different roles of 12/15-lipoxygenase in diabetic large and small fiber peripheral and autonomic neuropathies // *Am. J. Pathol.* 2010, 177, N 3, 1436-1447.
 26. Stavniichuk R., Drel V.R., Shevalye H., Varenjuk I., Stevens M.J., Nadler J.L., Obrosova I.G. Role of 12/15-lipoxygenase in nitrosative stress and peripheral prediabetic and diabetic neuropathies. *Free Radic. Biol. Med.* 2010, 49, N 6, 1036-1045.
 27. Stavniichuk R., Shevalye H., Hirooka H., Nadler J.L., Obrosova I.G. Interplay of sorbitol pathway of glucose metabolism, 12/15-lipoxygenase, and mitogen-activated protein kinases in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy // *Biochem. Pharmacol.* 2012, 83, N 7, 932-940.
 28. Stavniichuk R., Obrosova A.A., Drel V.R., Nadler J.L., Obrosova I.G., Yorek M.A. 12/15-Lipoxygenase inhibition counteracts MAPK phosphorylation in mouse and cell culture models of diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Mellitus*. 2013, 3.
 29. Lupachyk S., Watcho P., Stavniichuk R., Shevalye H., Obrosova I.G. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*. 2013, 62, N 3, 944-952.
 30. Lupachyk S., Watcho P., Obrosova A.A., Stavniichuk R., Obrosova I.G. Endoplasmic reticulum stress contributes to prediabetic peripheral neuropathy // *Exp. Neurol.* 2013, 247, 342-348.
 31. Cole B.K., Kuhn N.S., Green-Mitchell S.M., Leone K.A., Raab R.M., Nadler J.L., Chakrabarti S.K. 12/15-Lipoxygenase signaling in the endoplasmic reticulum stress response // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012, 302, N 6, E654-665.
 32. Williamson J.R., Chang K., Fringes M., Hassan K.S., Ido Y., Kawamura T., Nyengaard J.R., Van den Enden M., Kilo C., Tilton R.G. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications // *Diabetes*. 1993, 42, N 6, 801-813.
 33. Natarajan R., Nadler J.L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, N 9, 1542-1548.
 34. Leininger G.M., Backus C., Sastry A.M., Yi Y.B., Wang C.W., Feldman E.L. Mitochondria in DRG neurons undergo hyperglycemic mediated injury through Bim, Bax and the fission protein Drp1 // *Neurobiol. Dis.* 2006, 23, N 1, 11-22.
 35. Hers H.G. The mechanism of the transformation of glucose in fructose in the seminal vesicles // *Biochim. Biophys. Acta*. 1956, 22, N 1, 202-203.
 36. Cameron N.E., Cotter M.A., Basso M., Hohman T.C. Comparison of the effects of inhibitors of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase on neurovascular function, nerve conduction and tissue polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia*. 1997, 40, N 3, 271-281.
 37. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001, 414, N 6865, 813-820.
 38. Del-Corso A., Balestri F., Di Bugno E., Moschini R., Cappiello M., Sartini S., La-Motta C., Da-Settimo F., Mura U. A new approach to control the enigmatic activity of aldose reductase // *PLoS One*. 2013, 8, N 9, e74076.
 39. Peppas M., Stavroulakis P., Raptis S.A. Advanced glycoxidation products and impaired diabetic wound healing. Review // *Wound Repair Regen.* 2009, 17, N 4, 461-472.
 40. Turk Z. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications // *Physiol. Res.* 2010, 59, N 2, 147-156.
 41. Jack M., Wright D. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy // *Transl. Res.* 2012, 159, N 5, 355-365.
 42. Lukic I.K., Humpert P.M., Nawroth P.P., Bierhaus A. The RAGE pathway: activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Ann. NY Acad. Sci.* 2008, 1126, 76-80.
 43. Ganesh Yerra V., Negi G., Sharma S.S., Kumar A. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF-κB pathways in diabetic neuropathy // *Redox Biol.* 2013, 1, N 1, 394-397.
 44. Eichberg J. Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy // *Int. Rev. Neurobiol.* 2002, 50, 61-82.
 45. Koya D., Haneda M., Nakagawa H., Isshiki K., Sato H., Maeda S., Sugimoto T., Yasuda H., Kashiwagi A., Wada D.K., King G.L.,

- Kikkawa R. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes // *FASEB J.* 2000, 14, N 3, 439-447.
46. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L., Yamagishi S., Matsumura T., Kaneda Y., Yorek M.A., Beebe D., Oates P.J., Hammes H.P., Giardino I., Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage // *Nature.* 2000, 404, N 6779, 787-790.
47. Korshunov S.S., Skulachev V.P., Starkov A.A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria // *FEBS Lett.* 1997, 416, N 1, 15-18.
48. Schmidt H.D. Reversible nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase upon serum depletion // *Eur. J. Cell. Biol.* 2001, 80, N 6, 419-427.
49. Drel V.R., Lupachyk S., Shevalye H., Vareniuk I., Xu W., Zhang J., Delamere N.A., Shahidullah M., Slusher B., Obrosova I.G. New therapeutic and biomarker discovery for peripheral diabetic neuropathy: PARP inhibitor, nitrotyrosine, and tumor necrosis factor- α // *Endocrinology* 2010, 151, N 6, 2547-2555.
50. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol. Rev.* 2007, 87, N 1, 315-424.
51. Al-Nimer M.S., Al-Ani F.S., Ali F.S. Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2012, 3, N 1, 41-44.
52. Gadau S.D. Nitrosative stress induces proliferation and viability changes in high glucose-exposed rat Schwannoma cells // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2012, 33, N 3, 279-284.
53. Purves T., Middlemas A., Agthong S., Jude E.B., Boulton A.J., Fernyhough P., Tomlinson D.R. A role for mitogen-activated protein kinases in the etiology of diabetic neuropathy // *FASEB Journal.* 2001, 15, N 13, 2508-2514.
54. Drel V.R., Pacher P., Stavniichuk R., Xu W., Zhang J., Kuchmerovska T.M., Slusher B., Obrosova I.G. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition counteracts renal hypertrophy and multiple manifestations of peripheral neuropathy in diabetic Akita mice // *Int. J. Mol. Med.* 2011, 28, N 4, 629-635.
55. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008, 9, N 1, 36-45.
56. Price S.A., Agthong S., Middlemas A.B., Tomlinson D.R. Mitogen-activated protein kinase p38 mediates reduced nerve conduction velocity in experimental diabetic neuropathy: interactions with aldose reductase // *Diabetes.* 2004, 53, N 6, 1851-1856.
57. Daulhac L., Maffre V., Mallet C., Etienne M., Privat A.M., Kowalski-Chauvel A., Seva C., Fialip J., Eschaliere A. Phosphorylation of spinal N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits by extracellular signal-regulated kinase in dorsal horn neurons and microglia contributes to diabetes induced painful neuropathy // *Eur. J. Pain.* 2011, 15, N 2, 169.e1-169.e12.
58. Nangle M.R., Cotter M.A., Cameron N.E. Correction of nitroergic neurovascular dysfunction in diabetic mouse corpus cavernosum by p38 mitogen-activated protein kinase inhibition // *Int. J. Impot. Res.* 2006, 18, N 3, 258-263.
59. Daulhac L., Mallet C., Courteix C., Etienne M., Duroux E., Privat A.M., Eschaliere A., Fialip J. Diabetes-induced mechanical hyperalgesia involves spinal mitogen-activated protein kinase activation in neurons and microglia via N-methyl-D-aspartate-dependent mechanisms // *Mol. Pharmacol.* 2006, 70, N 4, 1246-1254.
60. Du Y., Tang J., Li G., Berti-Mattera L., Lee C.A., Bartkowski D., Gale D., Monahan J., Niesman M.R., Alton G., Kern T.S. Effects of p38 MAPK inhibition on early stages of diabetic retinopathy and sensory nerve function // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, 51, N 4, 2158-2164.
61. Wu J., Zhang R., Torreggiani M., Ting A., Xiong H., Striker G.E., Vlassara H., Zheng F. Induction of diabetes in aged C57B6 mice results in severe nephropathy: an association with oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and inflammation // *Am. J. Pathol.* 2010, 176, N 5, 2163-2176.
62. Zhong Y., Li J., Chen Y., Wang J.J., Ratan R., Zhang S.X. Activation of endoplasmic reticulum stress by hyperglycemia is essential for muller cell-derived inflammatory cytokine production in diabetes // *Diabetes.* 2012, 61, N 2, 492-504.
63. Sims-Robinson C., Zhao S., Hur J., Feldman E.L. Central nervous system endoplasmic reticulum stress in a murine model of type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2012, 55, N 8, 2276-2284.
64. Eizirik D.L., Cardozo A.K., Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus // *Endocr. Rev.* 2008, 29, N 1, 42-61.
65. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease // *Cell.* 2010, 140, N 6, 900-917.
66. Smith W.L. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action // *Biochem. J.* 1989, 259, N 2, 315-324.
67. Eid S., Maalouf R., Jaffa A.A., Nassif J., Hamdy A., Rashid A., Ziyadeh F.N., Eid A.A. 20-HETE and EETs in diabetic nephropathy: a novel mechanistic pathway // *PLoS. One.* 2013, 8, N 8, e70029.
68. Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. Cyclooxygenases 1 and 2 // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998, 38, 97-120.
69. Ramos K.M., Jiang Y., Svensson C.I., Calcutt N.A. Pathogenesis of spinally mediated hyperalgesia in diabetes // *Diabetes.* 2007, 56, N 6, 1569-1576.
70. Kellogg A.P., Wiggins T.D., Larkin D.D., Hayes J.M., Stevens M.J., Pop-Busui R. Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fiber loss in experimental diabetes // *Diabetes.* 2007, 56, N 12, 2997-3005.
71. Yamamoto S. Mammalian lipoxygenases: molecular structures and functions // *Biochim. Biophys. Acta.* 1992, 1128, N 2-3, 117-131.
72. Dobrian A.D., Lieb D.C., Cole B.K., Taylor-Fishwick D.A., Chakrabarti S.K., Nadler J.L. Functional and pathological roles of the 12- and 15-lipoxygenases // *Prog. Lipid. Res.* 2011, 50, N 1, 115-131.
73. Natarajan R., Reddy M.A., Malik K.U., Fatima S., Khan B.V. Signaling mechanisms of nuclear factor-kappaB-mediated activation of inflammatory genes by 13-hydroperoxyoctadecadienoic acid in cultured vascular smooth muscle cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001, 21, N 9, 1408-1413.
74. Thomas C.P., Morgan L.T., Maskrey B.H., Murphy R.C., Kuhn H., Hazen S.L., Goodall A.H., Hamali H.A., Collins P.W., O'Donnell V.B. Phospholipid esterified eicosanoids are generated in agonist-activated human platelets and enhance tissue factor-dependent thrombin generation // *J. Biol. Chem.* 2010, 285, N 10, 6891-6903.
75. Sears D.D., Miles P.D., Chapman J., Ofrecio J.M., Almazan F., Thapar D., Miller Y.I. 12/15-lipoxygenase is required for the early onset of high fat diet-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice // *PLoS One.* 2009, 4, N 9, e7250.
76. Bleich D., Chen S., Zipser B., Sun D., Funk C.D., Nadler J.L. Resistance to type 1 diabetes induction in 12-lipoxygenase knockout mice // *J. Clin. Invest.* 1999, 103, N 10, 1431-1436.
77. McDuffie M., Maybee N.A., Keller S.R., Stevens B.K., Garmey J.C., Morris M.A., Kropf E., Rival C., Ma K., Carter J.D., Tersey S.A., Nunemaker C.S., Nadler J.L. Nonobese diabetic (NOD) mice congenic for a targeted deletion of 12/15-lipoxygenase are protected from autoimmune diabetes // *Diabetes.* 2008, 57, N 1, 199-208.
78. Persaud S.J., Muller D., Belin V.D., Kitsou-Mylona I., Asare-Anane H., Papadimitriou A., Burns C.J., Huang G.C., Amiel S.A., Jones P.M. The role of arachidonic acid and its metabolites in insulin secretion from human islets of Langerhans // *Diabetes.* 2007, 56, N 1, 197-203.
79. Chen M., Yang Z.D., Smith K.M., Carter J.D., Nadler J.L. Activation of 12-lipoxygenase in proinflammatory cytokine-mediated beta cell toxicity // *Diabetologia.* 2005, 48, N 3, 486-495.
80. Nunemaker C.S., Chen M., Pei H., Kimble S.D., Keller S.R., Carter J.D., Yang Z., Smith K.M., Wu R., Bevard M.H., Garmey J.C., Nadler J.L. 12 Lipoxygenase knockout mice are resistant to inflammatory effects of obesity induced by Western diet // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008, 295, N 5, E1065-1075.
81. Chakrabarti S.K., Cole B.K., Wen Y., Keller S.R., Nadler J.L. 12/15-Lipoxygenase Products Induce Inflammation and Impair Insulin Signaling in 3T3-L1 Adipocytes // *Obesity (Silver Spring).* 2009, 17, N 9, 1657-1663.
82. Hersberger M. Potential role of the lipoxygenase derived lipid mediators in atherosclerosis: leukotrienes, lipoxins and resolvins // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010, 48, N 8, 1063-1073.
83. Chawengsub Y., Gauthier K.M., Campbell W.B. Role of arachidonic acid lipoxygenase metabolites in the regulation of vascular tone // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009, 297, 2, H495-507.
84. Merched A.J., Ko K., Gotlinger K.H., Serhan C.N., Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators // *FASEB J.* 2008, 22, N 10, 3595-3606.
85. Godson C., Mitchell S., Harvey K., Petasis N.A., Hogg N., Brady H.R. Cutting edge: lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages // *J. Im-*

Огляди

- munol. 2000, 164, N 4, 1663–1667.
86. Gad H.I. Effects of pravastatin or 12/15 lipoxygenase pathway inhibitors on indices of diabetic nephropathy in an experimental model of diabetic renal disease // *Saudi Med. J.* 2012, 33, N 6, 608-616.
 87. Yuan H., Lanting L., Xu Z.G., Li S.L., Swiderski P., Putta S., Jonnalagadda M., Kato M., Natarajan R. Effects of cholesterol-tagged small interfering RNAs targeting 12/15-lipoxygenase on parameters of diabetic nephropathy in a mouse model of type 1 diabetes // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008, 295, N 2, F605-617.
 88. Kang S.W., Adler S.G., Nast C.C., LaPage J., Gu J.L., Nadler J.L., Natarajan R. 12-lipoxygenase is increased in glucose-stimulated mesangial cells and in experimental diabetic nephropathy // *Kidney Int.* 2001, 59, N 4, 1354–1362.
 89. Patricia M.K., Natarajan R., Dooley A.N., Hernandez F., Gu J.L., Berliner J.A., Rossi J.J., Nadler J.L., Meidell R.S., Hedrick C.C. Adenoviral delivery of a leukocyte-type 12 lipoxygenase ribozyme inhibits effects of glucose and platelet-derived growth factor in vascular endothelial and smooth muscle cells // *Circ. Res.* 2001, 88, N 7, 659–665.
 90. Kim Y.S., Xu Z.G., Reddy M.A., Li S.L., Lanting L., Sharma K., Adler S.G., Natarajan R. Novel interactions between TGF- β 1 actions and the 12/15-lipoxygenase pathway in mesangial cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, N 2, 352–362.
 91. Schwartzman M.L., Iserovich P., Gotlinger K., Bellner L., Dunn M.W., Sartore M., Grazia Pertile M., Leonardi A., Sathe S., Beaton A., Trieu L., Sack R. Profile of Lipid and Protein Autacoids in Diabetic Vitreous Correlates with the Progression of Diabetic Retinopathy // *Diabetes.* 2010, 59, N 7, 1780–1788.
 92. Gubitosi-Klug R.A., Talahalli R., Du Y., Nadler J.L., Kern T.S. 5-Lipoxygenase, but not 12/15-lipoxygenase, contributes to degeneration of retinal capillaries in a mouse model of diabetic retinopathy // *Diabetes.* 2008, 57, N 5, 1387–1393.
 93. Rao G.N., Baas A.S., Glasgow W.C., Eling T.E., Runge M.S., Alexander R.W. Activation of mitogen-activated protein kinases by arachidonic acid and its metabolites in vascular smooth muscle cells // *J. Biol. Chem.* 1994, 269, N 51, 32586–32591.
 94. Stavniichuk R., Shevaye H., Hirooka H., Nadler J.L., Obrosova I.G. Interplay of Sorbitol Pathway of Glucose Metabolism, 12/15-Lipoxygenase, and Mitogen-Activated Protein Kinases in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy // *Diabetes (Suppl. 1).* 2012, A 147.

(Надійшла до редакції 5.03.2014)

Диабетическая нейропатия. Роль 12/15-липоксигеназы и метаболизма арахидоновой кислоты

Р.В. Ставнийчук¹, Т.М. Кучмеровская²

¹Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко;

²Институт биохимии им. А.В. Палладина Национальной Академии Наук Украины

Резюме. Диабетическая нейропатия (ДН) является наиболее распространенной формой нейропатии в развитых странах мира и сопровождается большим количеством госпитализаций, чем все другие формы диабетических осложнений вместе взятые, и является причиной от 50% до 75% нетравматических ампутаций, а ее наличие повышает вероятность ампутации в 25 раз. Современные представления о патогенезе ДН основаны на довольно широком спектре различных молекулярно-биохимических механизмов, основная деструктивная роль многих из которых была обнаружена благодаря экспериментальным исследованиям, проведенным в последние годы. Этот обзор посвящен как основным хорошо известным патологическим механизмам развития ДН, в частности инициированным гипер-

гликемией, оксидативно-нитрозативным стрессом, активацией полиолового пути обмена глюкозы, накоплению конечных продуктов усиленного гликирования, активации протеинкиназы С, активации поли(ADP)рибозо-полимеразы, активации митоген активированных протеинкиназ; так и механизмам выявленным в последние годы: активации ферментов метаболизма арахидоновой кислоты (липоксигеназы и циклооксигеназа 2) и стресса эндоплазматического ретикулума. Также в нем представлен возможный механизм взаимодействия между 12/15-липоксигеназой и другими патогенетическими механизмами развития ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, 12/15-липоксигеназа.

Diabetic Neuropathy. The Role of 12/15-Lipoxygenase and Arachidonic Acid Metabolism

R.V. Stavniichuk¹, T.M. Kuchmerovska²

¹National Taras Shevchenko University, Kyiv, Ukraine;

²A.V. Palladin Institute of Biochemistry, Natl Acad. Sci. of Ukraine

Summary. Diabetic neuropathy (DN) is the most common form of neuropathies in developed countries and a leading cause of hospitalization among the other diabetic complications. DN causes 50-75% of non-traumatic foot amputations and its presence increases the amputation probability 25 fold. The modern concept about the pathogenesis of diabetic neuropathy includes a wide variety of different biochemical and molecular mechanisms and the devastating role of many of them have been revealed in the last few years. This review describes development of not only the well-known pathogenesis mechanisms development of the DN, such as hyperglycemia-activated oxidative-nitrosative stress, activation of polyol pathway, accumulation of non-enzymatic glycation/glyco-oxidation products, activation of protein kinase C, poly(ADP-ribose) polymerase and mitogen activated protein kinase. Also the recently established mechanisms are represented: activation of the enzymes of the arachidonic acid metabolism (lipoxygenases and cyclooxygenase-2) and the endoplasmic reticulum stress. The review also describes the possible interaction between 12/15-lipoxygenase and the other pathogenesis mechanisms of DN.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, 12/15-lipoxygenase.

Нововіднайдений сигнальний шлях може вплинути на перебіг автозапальних хвороб

Додано: 3 лютого 2014 року

Джерело: Університет Співдружності Вірджинії

Дослідники онкологічного центру Мессі (Massey Cancer Center) при Університеті Співдружності Вірджинії (Virginia Commonwealth University, VCU) відкрили новий сигнальний шлях в асептичному запаленні, який може вплинути на лікування таких захворювань, як рак, розсіяний склероз і ревматоїдний артрит. У їхньому дослідженні пропонується розуміння тієї ролі, яку регуляторний фактор інтерферону 1 (IRF1) – білок, який діє як транскрипційний активатор різноманітних генів-мішеней, – відіграє в продукуванні хемокінів і залученні мононуклеарів до місць асептичного запалення.

Хоча й було відомо, що інтерлейкін 1 (IL-1) індукує експресію IRF1, біологічне значення цього процесу було нез'ясованим. У вказаному дослідженні, нещодавно опублікованому в журналі *Nature Immunology*, науковці Tomasz Kordula і Sarah Spiegel, члени дослідницької програми з вивчення сигнальних процесів ракових клітин в онкоцентрі Мессі і професори кафедри біохімії та молекулярної біології в медичному інституті при VCU, виявили новий сигнальний шлях, який зв'язує IL-1 з IRF1 при асептичному запаленні.

IL-1, ключовий регулятор асептичного запалення, керує імунними і запальними реакціями і відіграє важливу роль при автозапальних захворюваннях. Сигналінг IL-1 спричиняє процес, який називається поліубіквітинуюванням. Поліубіквітинуювання є важливим процесом для різних клітинних функцій. У той час як одна з форм поліубіквітинуювання отримала назву «поцілунок смерті», оскільки націлена на деградацію білків, інша форма, відома як K63-зв'язане поліубіквітинуювання, є важливою для клітинних сигнальних механізмів.

«Уперше ми виявили, що K63-зв'язане поліубіквітинуювання є механізмом активації IRF1, – зауважує Kordula. – Одразу після активації IRF1 індукує утворення потужних хемокінів, які спрямовують імунні клітини до вогнищ асептичного запалення і сприяють загоєнню».

Kordula і Spiegel, Mann T. та Sara D. Lowry, професор онкології та співкерівник дослідницької програми з вивчення сигнальних процесів ракових клітин в онкоцентрі Мессі і завідувач кафедри біохімії та молекулярної біології в медичному інституті при VCU, ще раніше виявили зв'язок між хронічним запаленням і раком.

«Те, як IRF1 впливає на розвиток автозапаль-

них захворювань, націлюючись на раніше не виявлений IL-1-індукований каскад, може бути клінічно важливим у майбутньому, – зауважує Kordula. – Нашим наступним кроком стане розробка клітинно-специфічних, зумовлених IRF1 тваринних моделей для того, щоб визначити тип (и) клітин, відповідальних за продукування IRF1-опосередкованих хемокінів у головному мозку».

Цукровий діабет 2 типу – справа сімейна

Додано: 24 січня 2014 року

Джерело: HealthDay News

Нове дослідження вказує на додатковий можливий чинник ризику виникнення цукрового діабету 2 типу – обручку.

У канадському огляді даних про більш ніж 75000 пар по всьому світу зазначається, що перебування в шлюбі з людиною, що має цукровий діабет, пов'язане з підвищенням ризику розвитку хвороби в партнера.

«Результати цього дослідження підтверджують, що подружні пари ділять не лише банківські рахунки і домашні справи, але й цукровий діабет 2 типу», – зазначив Christopher Ochner, один з експертів, не залучених до дослідження, доцент кафедри психіатрії в Медичному інституті Ікана в Маунт-Синаї (Icahn School of Medicine at Mount Sinai) в Нью-Йорку. «Це не означає, що людина обов'язково захворіє на цукровий діабет 2 типу, якщо її партнер має його, але вони перебувають у зоні підвищеного ризику», – додав він.

За даними американських Центрів з контролю і профілактики захворювань (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), цукровий діабет 2 типу наразі є найпоширенішою формою захворювань, пов'язаних із рівнем цукру в крові, і охоплює близько 90-95% людей. ЦД 2 часто пов'язаний з надмірною вагою та ожирінням.

За час своєї роботи команда науковців із медичного центру при Університеті МакГілла (McGill University Health Centre) в Монреалі проаналізувала шість досліджень, проведених по всьому світу. Вони виявили, що подружжя людей із цукровим діабетом 2 типу мали на 26 відсотків вищий ризик появи захворювання, а також вищий ризик розвитку переддіабету.

Як вказують дослідники, багато чинників ризику виникнення діабету, таких як відсутність фізичних вправ і неправильне харчування, можуть бути спільними для людей, що живуть в одному будинку.

Автори дослідження також вважають, що їхнє відкриття може допомогти поліпшити виявлен-

ня діабету і мотивувати пари працювати разом на зниження ризику розвитку хвороби.

«Результати нашого огляду дозволяють припустити, що діагноз цукровий діабет в одного з подружжя може стати підставою для посиленого нагляду за іншим,» – цитує прес-реліз думку старшої авторки дослідження Kaberi Dasgupta, дослідниці в медичному центрі і ад'юнкт-професора медицини в Університеті МакГілла.

«Чоловіки рідше, ніж жінки, проходять чергові медичні обстеження, коли виходять із дитячого віку, і це може призвести до запізнілого виявлення діабету, – зауважує вона. – Як наслідок, для чоловіків, що живуть із подружжям з історією діабету, ретельніший нагляд може бути особливо корисним».

Christopher Ochner та інші експерти погодилися, що подібні наукові висновки мають сенс.

«Пари зазвичай удома харчуються однаково, що їсть один, те зазвичай споживає й інший, – зазначає Ochner. – Пари також тяжіють до спільної фізичної активності, тож що активнішим є один, тим активнішим може бути інший».

Virginia Peragallo-Dittko є виконавчим директором Інституту з вивчення діабету та ожиріння (Diabetes and Obesity Institute) при лікарні Університету Вінтропа (Winthrop-University Hospital) в Мінеолі, штат Нью-Йорк. Вона зауважила, що дослідження не визначило одного ключового чинника: чи люди, схильні до діабету 2 типу, зрештою одружуються з людьми зі схожими профілями ризику?

Це дослідження «не визначає, чи мав партнер особи з діабетом біологічних родичів із ЦД», відзначила вона. «Тож суть не в тому, що ви можете «підхопити» діабет від вашого партнера. Натомість суть у тому, що якщо ви обоє маєте нездорові харчові звички і недостатньо фізично активні, партнер, який не страждає на діабет, підпадає під високий ризик його розвитку».

Доктор Spyros Mezitis, ендокринолог у лікарні Ленокс Гілл (Lenox Hill Hospital) у Нью-Йорку, додав, що дослідження вказує на роль, яку партнер може відігравати в профілактиці цукрового діабету та догляді. Партнери діабетиків можуть бути залучені до обраної ними моделі управління діабетом.

Чи може знежирений йогурт допомогти запобігти діабету?

Додано: 5 лютого 2014 року

Джерело: Steven Reinberg, HealthDay News

У новому дослідженні британських науковців зауважується, що людям, які шукають шляхів за-

побігання цукровому діабету 2 типу, може захотітися їсти більше йогурту.

Згідно з результатами дослідження, споживання йогурту може зменшити ризик розвитку діабету на 28 відсотків, порівняно з його відсутністю в раціоні. Крім того, вживання в їжу деяких інших ферментованих молочних продуктів, таких як знежирені сири, може скоротити ризик на 24 відсотки.

«Що наше дослідження доводить, то це те, що йогурт має бути частиною здорової дієти», – зауважила провідний дослідник Nita Forouhi, керівник групи в програмі епідеміології харчування в Раді досліджень у галузі медицини при Кембриджському університеті (Medical Research Council at the University of Cambridge).

За її словами, хоча це дослідження безпосередньо не вказує, які поживні речовини в йогурті або інших нежирних ферментованих молочних продуктах найкорисніші, попередня інформація свідчить про те, що вони там справді є.

«До них належать кальцій, магній, вітамін D (у збагачених молочних продуктах) і потенційно корисні жирні кислоти, зазвичай присутні в молочних продуктах, – зазначила Forouhi. – Ферментовані молочні продукти, у тому числі йогурт, вочевидь, мають і додаткові переваги у вигляді певних різновидів вітаміну K і пробіотичних бактерій».

Вона, однак, попередила, що це дослідження «не доводить причинно-наслідкового зв'язку, але вказує на важливість виділення груп продуктів при аналізі моделі «дієта/хвороба». Багато попередніх досліджень зосереджувалися на загальній кількості спожитих молочних продуктів, тоді як у нашому дослідженні вивчалися підтипи молочних продуктів».

Це дослідження, профінансоване Кембриджським університетом, було опубліковано 5 лютого в журналі Diabetologia.

На думку Samantha Heller, старшого клінічного дієтолога Медичного центру Ленгона при Нью-Йоркському університеті (NYU Langone Medical Center), дані нового дослідження, «як видається, перегукуються з даними деяких інших досліджень у тому, що молочні продукти з низьким вмістом жиру можуть допомогти зменшити ризик розвитку цукрового діабету 2 типу».

Heller додала, що нещодавні результати доводять, що кишкові бактерії відіграють важливу роль у розвитку цукрового діабету 2 типу, запаленнях та інших захворюваннях.

«Учені також вивчають вплив ферментованих соєвих продуктів на запобігання або відтягнення початку появи цукрового діабету 2 типу, – зазначила вона. – Кисломолочні продукти містять

пробіотичні бактерії, корисні для шлунково-кишкового тракту. До ферментованих продуктів належать йогурт та сир із живими активними культурами, місо, кімчі, кефір, квашена капуста і темпі».

Під час дослідження Fogouhi з колегами зібрали дані про 4255 чоловіків і жінок, залучених до масштабнішого британського дослідження. До групи увійшли 753 особи, у яких протягом 11 років спостережень розвивався цукровий діабету 2 типу, та 3502 особи, випадково вибрані для порівняння.

Вивчаючи дієти цих людей, науковці виявили, що кількість спожитих молочних продуктів із високим вмістом жиру і кількість нежирних молочних продуктів не була пов'язана з ризиком розвитку діабету – оскільки до уваги брались такі чинники, як здоровий спосіб життя, освіта, ожиріння, інші харчові звички та загальна калорійність спожитої їжі.

Не було віднайдено і зв'язку між споживанням молока та сиру і ризиком розвитку діабету.

Але що було справді значущим, то це кількість спожитих учасниками знежирених кисломолочних продуктів, таких як йогурт, м'який сир (свіжий нежирний сир, схожий на домашній) і домашній сир із низьким вмістом жиру.

У тих, хто їв більшість із цих продуктів, ризик розвитку діабету знизився на 24 відсотки, порівняно з тими, хто таких продуктів не споживав, йдеться в дослідженні.

Коли ж учені звернули увагу лише на йогурт, то зауважили 28-відсоткове зниження ризиків.

Нижчий ризик було помічено в людей, які споживали близько 4,5 стандартних чашок по 125 грамів (близько 4,4 унції кожна) йогурту на тиждень. Як зауважують науковці, це ж саме стосувалося й інших кисломолочних продуктів із низьким вмістом жиру, таких як нежирні невисирілі сири, м'який та домашній сир.

Крім того, за словами дослідників, споживання йогурту замість інших продуктів, таких як чіпси, ще більше скорочує ризик розвитку діабету 2 типу.

На думку дієтолога Heller, включення ферментованих продуктів, таких як йогурт, до загальної моделі здорового харчування є гарною ідеєю, однак це ще не все.

«Головним чинником ризику для діабету 2 типу наразі є надмірна вага та ожиріння, – зауважила Heller. – Регулярні фізичні вправи, перехід на збагачену рослинними продуктами дієту і досягнення й підтримка здорової ваги дозволять далеко зайти в питанні запобігання цукровому діабету 2 типу».

Науковці згенерували інсулін-продукуючі клітини в мишей, хворих на діабет

Додано: 6 лютого 2014 року

Джерело: Serena Gordon, HealthDay News

Потенційний прорив у лікуванні діабету 1 типу: дослідники успішно перетворили клітини шкіри мишей на інсулін-продукуючі бета-клітини.

За даними науковців, коли ці клітини було трансплантовано кільком десяткам мишей, хворих на діабет, рівень цукру в їхній крові повернувся майже до норми.

Більш того, було відзначено, що метод, використовуваний для перетворення цих клітин, є безпечнішим, ніж інші методи, що застосовуються для перетворення одного типу клітин на інший.

Науковці припускають, що якщо таке лікування спрацює на людях так, як це відбувається в мишей – а наразі це ще проблематично, – це може означати кінець щоденних ін'єкцій інсуліну для людей із цукровим діабетом 1 типу.

«Якщо ми зможемо виробляти необмежену кількість бета-клітин, отримаємо потенційні ліки від діабету 1 типу», – зауважив старший автор дослідження Sheng Ding, провідний науковець Інституту Гладстона (Gladstone Institutes) і професор фармацевтичної хімії в Каліфорнійському університеті (University of California).

Відповідно до класифікації JDRF (колишнього Фонду з вивчення ювенільного діабету, Juvenile Diabetes Research Foundation), цукровий діабет 1 типу є автоімунним захворюванням. Це означає, що імунна система організму атакує здорові клітини замість чужорідних, таких як бактерії.

За цукрового діабету 1 типу імунна система руйнує інсулін-продукуючі бета-клітини в підшлунковій залозі. Інсулін – це гормон, необхідний для засвоєння вуглеводів із продуктів харчування.

У людей із цукровим діабетом 1 типу виробляється незначна кількість або й взагалі не виробляється інсулін. Щоб вижити, вони повинні отримувати кілька щоденних ін'єкцій інсуліну або використовувати інсулінову помпу, яка кожні кілька днів постачає інсулін через невелику трубку, вставлену під шкіру.

Ding зауважив, що заміна бета-клітин шляхом трансплантації пройшла успішно, але є й певні недоліки. Люди, яким робиться трансплантація, мусять вживати імуносупресорні препарати, що мають побічні ефекти й довгострокові ризики. Крім того, просто немає достатньої кількості донорів, щоб задовольнити потенційний попит. До того ж, імунна система при діабеті 1 типу знищує нові інсулін-продукуючі клітини.

Отже, що потрібно, так це великий запас бета-клітин для трансплантації. Так і виникла ідея пере-

творити клітини, яких більш ніж достатньо, такі як клітини шкіри, на бета-клітини.

Інша група дослідників брала клітини шкіри і перетворювала їх на клітини, відомі як «індуковані плюрипотентні стовбурові клітини», схожі на чисте полотно, на якому потім можна намалювати будь-який тип клітин. Однак це складний процес, який залежить від спроможності вірусів вводити інструкції клітинного перепрограмування. За даними Національного інституту охорони здоров'я США (U.S. National Institutes of Health), цей процес може призвести до безперервного розмноження клітин, що, у свою чергу, може спричинити рак.

Але Ding і його колеги змогли «вмовити» існуючі клітини діяти як бета-клітини підшлункової без вірусу і без проходження шляху до стадії «чистого полотна».

«Ми застосували іншу стратегію, – пояснив Ding. – Ми використали невеликі молекули або препарати, щоб викликати активацію клітин. Ми дали клітині більший потенціал, але не штовхали її на шлях перетворення на найпримітивнішу, ми використали інший набір сигналів, щоб спрямувати клітини до стадії підшлункових бета-клітин. Це безпечніший, швидший процес».

Науковці називають своє дослідження першим кроком. «Це дослідження було перевіркою і підтвердженням принципу дії, – зауважив Ding. – Ми повинні ще більше оптимізувати нашу стратегію. Нам слід зрозуміти обмеження і проблеми перепрограмування поза організмом, щоб потім повернути все назад. Зрештою, ми сподіваємося розробити пігулку, яка діятиме таким чином, щоб перепрограмувати клітини в організмі».

Експерт, не пов'язаний із вказаним дослідженням, описав інші можливі вигоди.

«Однією з переваг такого підходу є те, що, здійснюючи перепрограмування за один крок, ви не отримуєте клітин, які мають неконтрольований проліферативний потенціал. Це може бути перевагою в питанні безпеки. Теоретично такий підхід також може заощадити значну кількість коштів», – вважає Albert Hwa, старший науковий співробітник у JDRF.

У свою чергу інший експерт зауважив, що результати досліджень на тваринах не завжди застосовні до людей.

«Це чудове дослідження на мишах. Наступний крок має показати, чи станеться це з клітинами людини. Клітини мишей дуже відмінні. Хоча ми й дізналися багато чого від мишей, це все слід адаптувати для людей», – зазначила Julia Greenstein, віце-президент із питань методики лікування в JDRF.

«Якщо це працюватиме в людському організмі, потенційно можна було б зробити продукт для пересадки людині», – сказала вона, додавши, що ці клітини або мають бути інкапсульовані, або ж хворим слід вживати імуносупресори, тому що буде занадто дорого виробляти такі клітинні лінії з клітин кожної окремої людини.

На думку Greenstein, це дослідження також примножить знання з регенеративної медицини. «Якщо ми зможемо зрозуміти деякі з цих [програмувальних] сигналів, ми зможемо зрозуміти, як змінити їх», – зазначила вона.

Натомість Ding зауважив, що хоча вони й покладають великі надії на свій підхід, ще занадто рано прогнозувати, коли такі випробування почнуть проводитись на людині.

Результати дослідження було опубліковано в номері журналу Cell Stem Cell від 6 лютого.

Підготував В.М. Пушкар'юв, переклад О. Заяц



VIII з'їзд
Асоціації
ендокринологів
України

20-22 жовтня 2014 р., м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

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

Асоціація ендокринологів України запрошує Вас на VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України, що відбудеться 20-22 жовтня 2014 року в м. Києві.

З питань участі, звертайтеся до оргкомітету з'їзду:

Тел.: (044) 430-02-61 430-02-04 (секретаріат: О.І. Ковзун)
(050) 311-92-61 (технічний організатор: Білоус Д.С.)

Факс: (044) 430-36-94,

E-mail: endo.org@ukr.net, head@b-bright.com.ua

23 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ТИЖДЕНЬ



30 вересня-2 жовтня ` 2014

МВЦ • Київ • Україна

ВИСТАВКИ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

- ✓ Медика
- ✓ Лабораторія
- ✓ Фарма
- ✓ ТехФарм
- ✓ Оптика
- ✓ Стоматологія
- ✓ Медицина катастроф
- ✓ Краса та здоров'я
- ✓ Медичний Туризм
- ✓ Інновації в медицині

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS



Організатори:



Прем'єр Експо (Україна)
Тел.: +380 44 496-86-45
e-mail: PH@pe.com.ua

WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5
років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА **UFI** Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Конфету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>>

Соціальний партнер: **Україна**
Розвиток України

Міжнародні партнери: **TURKEL FAIR ORGANIZATION**

Партнери:



- MEDRadiology
- MEDLab
- MEDTech
- MEDSolutions
- MEDRehab&Physio
- MEDCleanTech
- MEDInnovation
- MEDDent
- MEDEsthetics

MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*
«Впровадження сучасних досягнень
медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Ресистру з'гадів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які проходять у 2014 році», затвердженого МОЗ України та НАМН України

50 | науково-практичних заходів

! | передбачена видача сертифікатів

600 | українських та зарубіжних доповідачів - експертів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

16 000 | фахівців

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

400 | компаній учасниць з 20 країн

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться
III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS



Міжнародні інформаційні партнери: **labor&more**, **medicalsports network**, **CamBiotech**, **Trade+Winds**, **Proxima**, **Medgate**, **RodWay**, **UkraineBusiness**

Офіційні інформаційні партнери: **Theraoia**, **Здоров'я України**, **Управління закладом охорони здоров'я**, **Генеральний інформаційний партнер: ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**, **Генеральний стратегічний партнер: МЕДИКА**, **Генеральний інтернет-партнер: ZDOROV-INFO**

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@imt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua