

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

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

2018

TOM 23, № 4
VOLUME 23, No. 4

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2018
© Видавничий дім Медкнига, 2018

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2018

Том 23, № 4

Volume 23, No. 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4

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

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

Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
МИКОША О.С. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]
Богданова Т.І., Большова О.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І.,
Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л.,
Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Томас Дж. (Велика Британія), Ямашіта С. (Японія)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті www.endokrynologia.com.ua

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки

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

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 30.11.2018 (протокол № 6)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.
Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої
несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою
письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавць: Видавничий дім Медкнига, www.medkniga.kiev.ua

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

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

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

Адреса: вул. Западинська, 5, м. Київ, 04123, Україна

Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 04.12.2018. Наклад 4000 прим.

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

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2018

© Видавничий дім Медкнига, 2018

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 301 Аналіз показників добового профілю артеріального тиску в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від перебігу захворювання

Перцева Н.О., Мошенець К.І.

- 309 Чинники ризику кардіальної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Степура О.А., Маньковський Б.М.

- 314 Діагностика та лікування тестостеронової недостатності в чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу

Лучицький В.Є.

- 323 Level of the nuclear factor c-Fos in human aldosteroma cells after potassium treatment

Lukashenia O.S., Levchuk N.I.

- 327 Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за 1996-2017 роки

Пастер І.П., Гирявенко О.Я.

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- 337 Випадок гіперкальціємії, що викликав значні труднощі в діагностиці

Стельмах Г.О., Баркар О.М.

ОГЛЯДИ

- 341 Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина (часть 2)

Тронько Н.Д., Ковзун Е.И., Пушкарєв В.В., Соколова Л.К., Пушкарєв В.М.

ORIGINAL PAPERS

- 301 Analysis of indicators of daily blood pressure profile in patients with type 1 diabetes, depending on the course of the disease

Pertseva N.O., Moshnets K.I.

- 309 Risk factors cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus

Stepura O.A., Mankovsky B.N.

- 314 Diagnosis and treatment of testosterone deficiency in type 2 diabetes mellitus

Luchitsky V.E.

- 323 Рівень ядерного чинника c-Fos у клітинах альдостероми людини під впливом калію

Лукашеня О.С., Левчук Н.І.

- 327 Bibliometric analysis of scientific publication in journal «Endokrynologia» for 1996-2017 years

Pasteur I.P., Giryavenko O.Ya.

CLINICAL OBSERVATIONS

- 337 Hypercalcaemia case which caused severe diagnostic complexities

Stelmakh H.O., Barkar O.M.

REVIEWS

- 341 Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 2)

Tronko N.D., Kovzun E.I., Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Pushkarev V.M.

Зміст/ Table of contents

356 Применение метаболической терапии
в патогенетическом лечении пациентов с синдромом
диабетической стопы

Гарницкая А.В.

362 Обоснование необходимости коррекции
селенового статуса при лечении тиреопатологии
у населения Украины (обзор литературы
и собственные наблюдения)

Гончарова О.А.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

369 Науково-освітній проект
«Школа ендокринолога» 2018 року

ЛЕКЦІЇ

371 Тиреотоксический зоб — история
хирургического лечения (сообщение 1)

Рыбаков С.И.

384 Mechanisms of regeneration of the endothelium
at diabetes mellitus

*Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Byts T.M., Bobryk L.M., Kuznetsova O.M.,
Gozhenko A.I.*

ПОСТ-РЕЛІЗ

391 В Киеве с успехом прошла крупнейшая выставка
здравоохранения — Public Health 2018

356 Application of metabolic therapy
in pathogenetic treatment of patients
with diabetic foot syndrome

Garnitskaya A.V.

362 Justification of the need for correction
selenium status in the treatment of thyrotopathy
among Ukrainians (review of literature and
their own observations)

Goncharova O.A.

ACTUAL INFORMATION

369 Science and education project
«School of Endocrinologist» 2018

LECTURE

371 Thyrotoxic goitre – the record
of surgical treatment (message 1)

Ryibakov S.I.

384 Механізми регенерації ендотелію
за цукрового діабету

*Кузнецова Г.С., Кузнецова К.С., Биць Т.М., Бобрик Л.М., Кузнецова О.М.,
Гоженко А.І.*

REPORT CONCLUDING

391 One of the biggest healthcare exhibitions was
successfully hold in Kiev - Public Health 2018

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.301

Аналіз показників добового профілю артеріального тиску в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від перебігу захворювання

Н.О. Перцева,
К.І. Мошенець

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме. Мета — дослідити особливості добового профілю та циркадіанного ритму артеріального тиску (АТ) у групах хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) залежно від глікемічного контролю. **Матеріали та методи.** Обстежено 63 пацієнти із ЦД1, віком 18-45 років, без артеріальної гіпертензії (АГ). Пацієнтів розподілили на 2 групи: група 1 — $HbA1c \leq 7,0\%$ ($n=21$), група 2 — $HbA1c > 7,0\%$ ($n=42$). Групу контролю становили 10 практично здорових осіб. **Результати.** Пацієнти із ЦД1 мали вірогідно вищий показник пульсового артеріального тиску (ПАТ) за ніч, більшу варіативність систолічного артеріального тиску (САТ) протягом доби порівняно з показниками здорових осіб, а також значуще більші індекс площі САТ за добу (ІПСАТ доб.), індекс часу САТ за добу (ІЧСАТ доб.), індекс площі діастолічного артеріального тиску (ДАТ) за добу (ІПДАТ доб.), індекс часу ДАТ за добу (ІЧДАТ доб.). Індекси подвійного добутку (ІПД) удень і за добу були вищими за контрольні в пацієнтів із ЦД1 ($p=0,002$ і $p=0,001$ відповідно). У групі 1 за показником добового індексу САТ (ДІСАТ) у 28,57% випадків визначено профіль non-dipper, у 4,76% — over-dipper. У групі 2 профіль non-dipper виявлено в 33,33% випадків, night-peaker — у 2,38%, over-dipper — у 11,90%. За показником ДІДАТ у групі 1 виявлено 33,33% випадків non-dipper, 9,53% — over-dipper. У групі 2 профіль non-dippers визначено в 19,04% випадків, night-peaker — у 2,38%, over-dipper — у 38,10%. Показники $HbA1c$ прямо корелювали з: ІПДАТ доб. ($p=0,301$; $p=0,014$), ІПДАТ за ніч ($p=0,292$; $p=0,010$), ІЧДАТ доб. ($p=0,292$; $p=0,012$), ІЧДАТ за ніч. ($p=0,268$; $p=0,018$). **Висновки.** Добовий профіль АТ у хворих на ЦД1 без АГ характеризується недостатнім зниженням АТ уночі, збільшенням середньодобових ДАТ, ПАТ, ІПДАТ доб., ІЧДАТ доб., ІПД доб. і варіативності середньодобового САТ. Недостатня компенсація порушень вуглеводного обміну призводить до збільшення гемодинамічного навантаження на серцево-судинну систему, що є чинником формування та подальшого розвитку кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД1.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, добовий моніторинг артеріального тиску.

* Адреса для листування (Correspondence): ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49000, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

Цукровий діабет (ЦД) визнано неінфекційною епідемією XXI сторіччя у зв'язку з неухильним ростом захворюваності та низкою медико-соціальних проблем, пов'язаних з інвалідизацією та смертністю пацієнтів через розвиток гострих і переважно хронічних ускладнень цього захворювання [1].

Артеріальна гіпертензія (АГ) на тлі ЦД значно обтяжує перебіг захворювання, оскільки її патогенетичний вплив спрямовано на ті ж органи-мішені, що більшою мірою вражаються гіперглікемією (нирки, міокард, коронарні артерії, судини сітківки та головного мозку) [2]. Формування АГ на тлі ЦД 1-го типу (ЦД1) у більшості випадків зумовлено розвитком діабетичної нефропатії (ДН). Вона є одним із тяжких хронічних ускладнень і найпоширенішою причиною смерті у хворих на ЦД [3]. Клінічно ДН діагностується в разі визначення персистуючої альбумінурії (АУ), яка виникає через підвищення проникності базальної мембрани клубочків та їх поступової атрофії внаслідок хронічної гіперглікемії. За рекомендаціями American Diabetes Association (ADA), National Kidney Foundation (NKF) та National Kidney Disease Education Program (NKDEP) персистуючою вважається АУ, що визначається щонайменше у двох із трьох зразків сечі протягом 3-6 місяців. Проте відсутність білка в сечі не виключає формування передклінічних стадій ДН [4]. Ураження паренхіми нирок призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з наступним підвищенням артеріального тиску [5]. АГ та АУ вважаються основними чинниками ризику серцево-судинних захворювань у молодих пацієнтів із ЦД1. За даними дослідження EURODIAB частота АГ серед хворих на ЦД1 перевищує загальнопопуляційну та досягає 30% [6].

Прогностичну значущість відносно серцево-судинних ускладнень мають не лише абсолютні показники систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску. Достатня кількість досліджень продемонстрували, що підвищення варіативності артеріального тиску (АТ) та зміни циркадіанності у вигляді недостатнього зниження АТ уночі або нічної гіпертензії є чинниками несприятливого серцево-судинного прогнозу [7].

Проведення добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у пацієнтів із ЦД1

дозволяє детально вивчати циркадіанні характеристики добового профілю АТ залежно від перебігу захворювання та визначати найбільш значущі показники прогнозування розвитку діабетичної нефропатії.

Мета роботи — дослідити особливості добового профілю та циркадіанного ритму артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від глікемічного контролю.

Матеріали та методи

На базі ендокринологічного відділення ВСП «Клініка медичної академії» (м. Дніпро) протягом 2016-2017 рр. обстежено 63 пацієнти із ЦД1, віком від 18 до 45 років, серед них 37 (58,73%) жінок і 26 (41,27)% чоловіків. Тривалість ЦД1 — 11,0 (5,0; 18,0) року, індекс маси тіла (ІМТ) — 23,06 (20,81; 24,08) кг/м². Усі пацієнти отримували інсулінотерапію за базисно-болюсною схемою, добова доза інсуліну становила 45 (35,0; 58,0) МО.

До дослідження не включали пацієнтів із ЦД 2-го типу, діабетичним кетоацидозом, вторинним ЦД, ІМТ > 40 кг/м², діабетичною проліферативною ретинопатією; діабетичною нефропатією IV і V ст., синдромом діабетичної стопи (II клас за Вагнером і вище), серцевою недостатністю III, IV ст. за NYHA, гіпертонічною хворобою резистентної форми, вродженими та набутими вадами серця, перенесеними гострим коронарним синдромом, гострим порушенням мозкового кровообігу та транзиторною ішемічною атакою, загостренням супутньої хронічної патології, гострими соматичними захворюваннями, міокардитом в анамнезі, швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, онкологічними захворюваннями до 5 років від повного курсу терапії, антиретровірусною терапією, діагностованими вірусними гепатитами В і С, вагітних.

Дослідження проводили з дотриманням вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Діагноз ЦД1 верифікували згідно з діагностичними критеріями ADA 2016 року та

уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 1-го типу в молодих людей і дорослих» № 1021 від 29.12.2014 р. [8, 9].

Біохімічне дослідження включало визначення рівня HbA1c, креатиніну в крові, альбуміну в ранковій порції сечі за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора SAPPHIRE400 (Tokio Boeki, Японія, 2009). ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ. Вміст С-пептиду в крові визначали на імунохімічному електрохемілюмінесцентному автоматичному аналізаторі COBAS e411 (Roche Diagnostics GmbH & Hitachi, Японія, 2012).

Залежно від рівня HbA1c пацієнтів розподілили на групи: 1 – HbA1c \leq 7,0% (n=21), 2 – HbA1c $>$ 7,0% (n=42). Групу контролю становили 10 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

ДМАТ виконували осцилометричним методом за допомогою портативного автоматичного монітора SDM23 (ТОВ «ІКС-Техно», Україна) в умовах вільного рухового режиму. ДМАТ починали о 9-10-й годині ранку із серії послідовних вимірювань АТ на обох руках за допомогою атестованого стрілочного манометра за методом Короткова та розрахунку середнього АТ. Після цього добирали та накладали манжету монітора. Перевагу віддавали неробочій руці, а у випадках асиметрії АТ на верхніх кінцівках понад 5 мм рт. ст. манжету монітора накладали на руку з більшим АТ. Моніторинг тривав 24 години, АТ реєструвався з інтервалом у 15 хвилин удень і кожні 30 хвилин уночі. Визначали індивідуальні часові рамки «день-ніч», виходячи з даних у щоденнику пацієнта. Дослідження вважали успішним у випадках щонайменше 85% вірогідних вимірювань. Аналізували середні показники САТ, ДАТ, пульсового АТ (ПАТ) протягом доби, а також за день і за ніч, частоту серцевих скорочень (ЧСС), варіативність САТ, ДАТ і ПАТ, індекс подвійного добутку (ІПД), індекси часу (ІЧ) та площі (ІП) гіпертензії. Критичними вважали значення АТ 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Для аналізу добового профілю АТ використовували середні значення САТ, ДАТ, ПАТ за 24 години, за день і ніч та

їх варіативність. Вивчали показники ранкової динаміки АТ – величину та швидкість ранкового підйому САТ і ДАТ. Циркадіанний ритм АТ визначали за добовим індексом (ДІ) САТ і ДАТ, який розраховували як відсоткове відношення різниці середнього АТ удень і вночі до середнього АТ удень окремо для САТ і ДАТ. Пацієнтів з адекватним нічним зниженням АТ (ДІ в межах 10-20%) відносили до категорії *dippers*, із недостатнім нічним зниженням АТ (ДІ 0-10%) – *non-dippers*, із надмірним нічним зниженням АТ (ДІ понад 20%) – *over-ippers*, із нічною гіпертензією (ДІ $<$ 0%) – *night-peakers*. Математичну обробку показників ДМАТ проводили за допомогою програмного забезпечення ARNIKA v. 8.3.9.

Усі пацієнти із ЦД1 за даними ДМАТ не мали діагностичних критеріїв стабільної артеріальної гіпертензії.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) із програмною надбудовою AtteStat і програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для опису вибіркового ненормального розподілу кількісних ознак використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25%; 75%), для аналізу взаємозв'язків між різними ознаками – кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Коефіцієнт кореляції в діапазоні $0,7 \leq \rho < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок, $0,3 \leq \rho < 0,7$ – на зв'язок середньої сили, $0 < \rho < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок.

Результати та їх обговорення

Не виявлено істотних відмінностей між групами порівняння за віковим складом, основними антропометричними показниками, тривалістю хвороби, частотою гіпоглікемічних епізодів, показниками С-пептиду, АУ, креатиніну та ШКФ ($p > 0,05$). У групі контролю суттєво нижчими були показники креатиніну в крові, ШКФ та АУ. Помірну АУ визначено у 28,57% випадків у групі 1 та в 52,38% – у групі 2. Виражену АУ зареєстрували в 4,76% випадків у групі 1 та в 7,14% – у групі 2.

Результати ДМАТ наведено в **таблиці 1**.

Оригінальні дослідження

Не знайдено істотних відмінностей у показниках ДІ САТ і ДАТ, швидкості ранкового підйому САТ і ДАТ, середньодобових САТ, ДАТ

і ПАТ як між групами 1 і 2, так і порівняно з групою контролю. Пацієнти із ЦД1 мали вірогідно вищий ПАТ за нічний період, а також

Таблиця 1. Показники добового моніторингу артеріального тиску в обстежених, Ме (25%; 75%)

Показник	Група 1 (n=21)	Група 2 (n=42)	Загалом основна група (n=63)	Група контролю (n=10)	p	p _{о-к}
ДІСАТ, %	11 (9; 15)	11 (8; 16)	11 (8; 15,5)	12,5 (11; 15)	p=0,616	0,335
ДІДАТ, %	16,5 (12; 19)	18,5 (11; 22)	17,5 (11; 20,5)	17,5 (15,5; 19)	p=0,649	1,000
Ранковий підйом САТ, мм рт. ст.	11,5 (5; 16)	16 (6; 26)	14 (5,5; 21,5)	18,5 (16; 21)	p=0,168	0,216
Ранковий підйом ДАТ, мм рт. ст.	8 (5; 18)	13 (6; 21)	11,5 (5; 19,5)	10 (8,5; 11,5)	p=0,197	0,542
Швидкість ранк. підйому САТ, мм рт. ст./год	2,5 (1; 5)	5,5 (2; 9)	4 (1; 9)	5,5 (2,5; 7)	p=0,241	0,819
Швидкість ранк. підйому ДАТ, мм рт. ст./год	4 (2; 6)	4 (2; 8)	4 (2; 7)	2,5 (1,5; 3,5)	p=0,367	0,167
Середній САТ доб., мм рт. ст.	115,5 (104; 124)	114,5 (110; 121)	115 (109; 122)	116,5 (110; 120,5)	p=0,983	0,864
ВарСАТ доб.	10,5 (9; 13)	11,5 (10; 13)	11 (9; 13)	9 (8; 10,5)	p=0,085	0,033
Середній ДАТ доб., мм рт. ст.	71 (65; 77)	71 (67; 75)	71 (66,5; 75,5)	67,5 (65,5; 72)	p=0,487	0,241
ВарДАТ доб.	10 (9; 11)	10 (8; 12)	10 (9; 11)	7 (5,5; 8,5)	p=0,358	0,156
Середній ПАТ день, мм рт. ст.	45,5 (43; 48)	45 (41; 51)	45 (41,5; 50)	44 (42,5; 48,5)	p=0,988	0,886
Середній ПАТ ніч, мм рт. ст.	44,5 (41; 48)	44 (41; 50)	44 (41; 49)	48 (46,5; 53)	p=0,118	0,045
Середній ПАТ доб., мм рт. ст.	45,5 (41; 48)	45 (41; 50)	45 (41; 50)	45 (43; 50)	p=0,875	0,668
ВарПАТ доб.	9 (8; 10)	9 (8; 11)	9 (8; 11)	8,5 (7,5; 12,5)	p=0,990	1,000
ІПД день	96 (86; 110)	100,5 (92; 108)	99 (90; 109)	82,5 (78,5; 87)	p=0,002	0,001
					p _{1-к} =0,019	
					p _{2-к} =0,001	
					p ₁₋₂ =1,000	
ІПД ніч	74 (67; 81)	73,5 (64; 90)	74 (64,5; 88,5)	62 (60,5; 68,5)	p=0,091	0,031
ІПД доб.	92,5 (85; 105)	93,5 (87; 106)	93 (86; 105,5)	79 (73,5; 81,5)	p=0,001	<0,001
					p _{1-к} =0,010	
					p _{2-к} =0,001	
					p ₁₋₂ =1,000	
ВарІПД доб.	24 (19; 27)	24 (20; 32)	24 (20; 29)	20,5 (18,5; 21,5)	p=0,164	0,065
ІПСАД доб.	0,4 (0; 16,4)	0,5 (0; 7,4)	0,5 (0; 9,9)	0 (0; 0,1)	p=0,114	0,049
ІЧСАТ доб., %	0,7 (0; 11,4)	0,75 (0; 7,3)	0,75 (0; 7,6)	0 (0; 0,25)	p=0,085	0,034
ІПДАТ доб.	1,65 (0,2; 11,8)	3,7 (0,7; 10,2)	2,95 (0,5; 11)	0 (0; 0,5)	p=0,014	0,005
					p _{1-к} =0,078	
					p _{2-к} =0,011	
					p ₁₋₂ =1,000	
ІПДАТ день	0,45 (0; 2,7)	0,7 (0; 2,8)	0,6 (0; 2,75)	0 (0; 15)	p=0,138	0,056
ІПДАТ ніч	1,45 (0; 7,6)	2,05 (0; 8,7)	1,9 (0; 8,3)	0 (0; 0)	p=0,010	0,004
					p _{1-к} =0,053	
					p _{2-к} =0,009	
					p ₁₋₂ =1,000	
ІЧДАТ доб., %	2,65 (0,4; 11,1)	4,35 (1,2; 9,9)	3,9 (0,85; 10,55)	0 (0; 0,85)	p=0,010	0,003
					p _{1-к} =0,041	
					p _{2-к} =0,007	
					p ₁₋₂ =1,000	
ІЧДАТ день, %	0,95 (0; 4,9)	1,45 (0; 6,1)	1,3 (0; 5,5)	0 (0; 0,05)	p=0,056	0,020
ІЧДАТ ніч, %	6,95 (0; 22,6)	5,95 (0,4; 20)	5,95 (0; 21,3)	0 (0; 0)	p=0,008	0,002
					p _{1-к} =0,029	
					p _{2-к} =0,007	
					p ₁₋₂ =1,000	

Примітка: p — вірогідність розбіжностей між групами (основною, порівняння та контролем) за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела — Уолліса (KW-H); апостеріорні порівняння за критерієм Данна між групами: p_{1-к} — 1 і контрольною, p_{2-к} — 2 і контрольною, p₁₋₂ — 1 і 2; p_{о-к} — попарні порівняння між основною групою та контролем за критерієм Манна — Уїтні (U).

більшу варіативність САТ протягом доби порівняно зі здоровим контролем. Найбільше значущих відмінностей виявлено в показниках навантаження тиском. Пацієнти із ЦД1 мали вірогідно вищі індекс площі САТ за добу (ІПСАТ доб.), індекс часу САТ за добу (ІЧСАТ доб.), індекс площі ДАТ за добу (ІПДАТ доб.), індекс часу ДАТ за добу (ІЧДАТ доб.) порівняно з показниками групи контролю (**рис.**). Причому якщо ІПДАТ доб. та ІПДАТніч були суттєво вищими за рахунок групи 2, то показники ІЧДАТ доб. та ІЧДАТ ніч були вірогідно вищими в обох групах спостереження ($p < 0,05$). Крім того, ІПД удень та за добу були суттєво більшими в пацієнтів із ЦД1, ніж в осіб контрольної групи ($p = 0,002$ і $p = 0,001$ відповідно). Між групами 1 і 2 значущих відмінностей не виявлено.

Структурні показники ДМАТ і розподіл обстежених за типом добових кривих АТ наведено в **таблиці 2**.

Оцінка ДІСАТ і ДІДАТ за результатами ДМАТ дозволила визначити такі особливості циркадіанних змін АТ. У групі 1 за показником ДІСАТ у 28,57% випадків виявлено профіль non-dipper, у 4,76% — over-dipper, оптимальне зниження нічного САТ визначено в 66,67% випадків. У групі 2 профіль non-dipper визначено в 33,33% випадків, night-peaker — у 2,38%, over-dipper — у 11,90%, dipper — у 52,39%. За показниками ДІДАТ у групі 1 профіль non-dipper виявлено в 33,33% спостережень, over-dipper — у 9,53%, dipper — 57,14%, профіль типу night-peaker не зареєстровано в жодному випадку. Група 2 суттєво відрізнялась від гру-

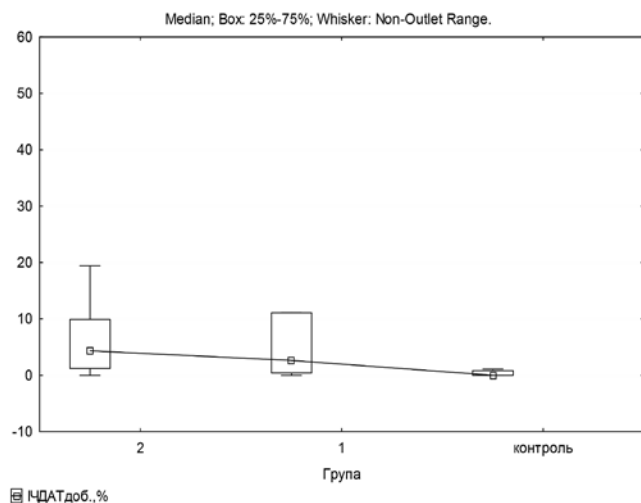


Рис. Індекс часу гіпертензії в обстежених

Таблиця 2. Розподіл обстежених за типом добових кривих АТ, n (%)

Тип добового профілю АТ	Група 1 (n=21)	Група 2 (n=42)	Загалом основна група (n=63)	Група контролю (n=10)	p
ДІСАТ					
Night-peaker	0 (0)	1 (2,38)	1 (1,59)	0 (0)	$p_{1-к} = 0,177$ $p_{2-к} = 0,074$
Non-dipper	6 (28,57)	14 (33,33)	20 (31,75)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,619$ $p_{о-к} = 0,111$
Dipper	14 (66,67)	22 (52,39)	36 (57,14)	10 (100)	
Over-dipper	1 (4,76)	5 (11,90)	6 (9,52)	0 (0)	
ДІДАТ					
Night-peaker	0 (0)	1 (2,38)	1 (1,59)	0 (0)	$p_{1-к} = 0,119$ $p_{2-к} = 0,012$
Non-dipper	7 (33,33)	8 (19,04)	15 (23,81)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,184$ $p_{о-к} = 0,029$
Dipper	12 (57,14)	17 (40,48)	29 (46,03)	10 (100)	
Over-dipper	2 (9,53)	16 (38,10)	18 (28,57)	0 (0)	

Примітка: p — вірогідність розбіжностей між групами за критерієм χ^2 , $p_{1-к}$ — між 1 та контрольною, $p_{2-к}$ — між 2 і контрольною, p_{1-2} — між 1 і 2, $p_{о-к}$ — між основною та контрольною.

пи контролю ($p = 0,012$): non-dipper — 19,04%, night-peaker — 2,38%, over-dipper — 38,10%, dipper — 40,48% (табл. 2).

Аналіз типів добових профілів САТ і ДАТ залежно від наявності епізодів гіпоглікемії не виявив істотних відмінностей (**табл. 3**) попри наявність підвищення абсолютних показників САТ, ДАТ а також ЧСС у момент гіпоглікемії в обох групах.

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що зі збільшенням тривалості ЦД1 вірогідно зростали середні показники САТ доб. ($p = 0,421$; $p = 0,003$), САТ день ($p = 0,367$; $p = 0,006$), САТ ніч ($p = 0,450$; $p = 0,014$), ДАТ доб. ($p = 0,314$; $p = 0,015$), ДАТ день ($p = 0,278$; $p = 0,011$), ДАТ ніч ($p = 0,340$; $p = 0,021$), ПАТ доб. ($p = 0,315$; $p = 0,015$), ПАТ день ($p = 0,298$; $p = 0,017$), ПАТ ніч ($p = 0,316$; $p = 0,028$), ІПД доб. ($p = 0,390$; $p = 0,019$), ІПД день ($p = 0,322$; $p = 0,033$), ІПД ніч ($p = 0,352$; $p = 0,027$).

Виявлено пряму кореляцію вмісту HbA1c у крові з ІПДАТ доб. ($p = 0,301$; $p = 0,014$), ІПДАТ ніч ($p = 0,292$; $p = 0,010$), ІЧДАТ доб. ($p = 0,292$; $p = 0,012$) та ІЧДАТ ніч ($p = 0,268$; $p = 0,018$).

Наявність гіпоглікемічних станів супроводжувалась вірогідним збільшенням ДІДАТ ($p = 0,292$; $p = 0,012$). Максимальна глікемія та

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Розподіл обстежених за типом добових кривих АТ залежно від наявності гіпоглікемії, n (%)

Тип добового профілю АТ	Група 1 (n=21) гіпоглікемія		Група 2 (n=42) гіпоглікемія		Загалом основна група (n=63) гіпоглікемія	
	ні (n=11)	так (n=10)	ні (n=23)	так (n=19)	ні (n=34)	так (n=29)
ДІСАТ						
Night-peaker	0 (0)	0 (0)	1 (4,34)	0 (0)	1 (2,94)	0 (0)
Non-dipper	1 (9,1)	5 (50,0)	9 (39,13)	7 (36,84)	10 (29,41)	12 (41,38)
Dipper	9 (81,8)	5 (50,0)	11 (47,82)	10 (52,63)	20 (58,82)	15 (51,72)
Over-dipper	1 (9,1)	0 (0)	2 (8,71)	2 (10,53)	3 (8,83)	2 (6,9)
p	0,138		0,843		0,621	
ДІДАТ						
Night-peaker	0 (0)	0 (0)	1 (4,35)	0 (0)	1 (2,94)	0 (0)
Non-dipper	3 (27,4)	2 (20,0)	6 (26,1)	3 (15,79)	9 (26,47)	5 (17,24)
Dipper	7 (63,6)	5 (50,0)	10 (43,45)	5 (26,32)	17 (50,0)	10 (34,48)
Over-dipper	1 (9,1)	3 (30,0)	6 (26,1)	11 (57,89)	7 (20,59)	14 (51,73)
p	0,544		0,201		0,185	

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

показник розмаху глікемії корелювали з ІПД день ($\rho=0,416$; $\rho=0,016$ і $\rho=0,366$; $\rho=0,022$ відповідно), ІПД ніч ($\rho=0,430$; $\rho=0,011$ і $\rho=0,384$; $\rho=0,018$ відповідно) та варіативністю ІПД ($\rho=0,344$; $\rho=0,004$ і $\rho=0,386$; $\rho=0,014$ відповідно).

Серед усіх обстежених із ЦД1 найбільше число зв'язків показника АУ виявлено з такими індексами АТ: ІПДАТ доб. ($\rho=0,361$; $\rho=0,003$), ІПДАТ день ($\rho=0,304$; $\rho=0,012$), ІПДАТ ніч ($\rho=0,301$; $\rho=0,012$), ІЧДАТ доб. ($\rho=0,387$; $\rho=0,001$), ІЧДАТ ніч ($\rho=0,35$; $\rho=0,004$), а також показниками середнього ДАТ ніч ($\rho=0,252$; $\rho=0,003$) і середнього ДАТ доб. ($\rho=0,256$; $\rho=0,001$). Крім того, визначено слабкий прямий кореляційний зв'язок з ІПД доб. ($\rho=0,279$; $\rho=0,010$), ІПД день ($\rho=0,245$; $\rho=0,011$), ІПД ніч ($\rho=0,279$; $\rho=0,008$). У групі 1 ШКФ мала прямий кореляційний зв'язок із ДІДАТ ($\rho=0,608$; $\rho=0,004$), тоді як у групі 2 вона мала негативний кореляційний зв'язок середньої сили із середнім САТ доб. ($\rho=-0,342$; $\rho=0,002$), середнім ДАТ доб. ($\rho=-0,367$; $\rho=0,008$), ІПСАТ доб. ($\rho=-0,409$; $\rho=0,011$) та ІЧСАТ доб. ($\rho=-0,2665$; $\rho=0,004$).

Визначено, що серед пацієнтів із ЦД1, яким не було діагностовано АГ за даними рутинного вимірювання АТ, у 52,38% випадків була АУ. За результатами ДМАТ обидві групи пацієнтів не відрізнялись від здорового контролю за середньодобовими показниками АТ, проте добова варіативність САТ у них була вірогідно більшою та мала негативний зв'язок із ШКФ. Крім того, підвищення САТ прямо

корелювало з тривалістю ЦД1 і показниками АУ. Значущість підвищеної варіативності АТ підтверджено результатами низки досліджень, де зазначається, що її збільшення слід вважати чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень на рівні з підвищенням САТ і ДАТ [10-12]. Зокрема, результати дослідження ASCOT показали, що тривале підвищення варіативності САТ є сильним предиктором розвитку інфаркту та інсульту, незалежно від змін власне САТ [11]. У дослідженні ELSA встановлено прямий кореляційний зв'язок між добовою варіативністю САТ і товщиною комплексу інтима-медіа в сонних артеріях [12]. За нашими даними, рівень середньодобового ДАТ прямо корелював із рівнем АУ та обернено — з показником ШКФ ($p<0,05$), причому ІПДАТ та ІЧДАТ були вірогідно вищими порівняно з контролем як протягом доби, так і вночі. Крім того, встановлено, що саме ці індекси вірогідно збільшувалися зі зростанням показника HbA1c, а збільшення АУ супроводжувалось вірогідним зростанням показників навантаження ДАД. А. Jindal і співавтори стверджують, що це зумовлено як гіперсимпатикотонією через зниження парасимпатичної активності, так і формуванням діабетичної нефропатії [13].

Визначене в даному дослідженні збільшення середньодобового ПАТ насамперед було пов'язано з недостатнім зниженням ДАД уночі.

Встановлено, що в пацієнтів із ЦД1 ІПД збільшується протягом доби. Цей індекс характеризує рівень гемодинамічного наванта-

ження на серцево-судинну систему [14]. Ми визначили прямий кореляційний зв'язок ІПД із тривалістю ЦД1, рівнем НbA1c, максимальною глікемією та розмахом глікемії ($p < 0,05$). Ступінь впливу гіперглікемії на довгостроковий прогноз серцево-судинних ускладнень вивчали в дослідженні DCCT/EDIC, за результатами якого її було визнано провідним чинником ризику мікро- і макросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД1. Більший рівень НbA1c корелював з усіма визнаними чинниками ризику серцево-судинних захворювань протягом 30-річного періоду спостереження [15].

Аналіз показників ДІСАТ і ДІДАТ дозволив встановити, що в 57,14% випадків пацієнти із ЦД1 мали порушення циркадіанної організації добового профілю АТ. Патологічні профілі було представлено переважно типом non-dipper, що вважається несприятливим чинником ураження органів-мішеней [16]. Крім того, підвищення ДІДАТ вірогідно корелювало з гіпоглікемічними станами.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦД1 без АГ за результатами ДМАТ відзначено порушення нормального добового ритму АТ із переважно недостатнім зниженням АТ уночі без його суттєвої динаміки в ранкові часи.
2. За даними ДМАТ прогностично несприятливими ознаками прогресування ДН у пацієнтів із ЦД1 без АГ є збільшення середньодобового ДАТ і нічного ПАТ, а також ІПДАТ доб., ІЧДАТ доб., ІПД доб. і варіативності середньодобового САТ.
3. Погіршення глікемічного контролю призводить до збільшення гемодинамічного навантаження на серцево-судинну систему через збільшення ІПД і показників навантаження ДАТ ($p < 0,018$).
4. Гіпоглікемія суттєво не впливає на середньодобові показники АТ, проте вірогідно корелює з підвищенням ДІДАТ ($p = 0,012$).
5. Метод ДМАТ є інформативним дослідженням, що дозволяє шляхом аналізу показників добового профілю АТ прогнозувати формування та прогресування ДН, вчасно виявляти АГ і корегувати призначену терапію з метою запобігання подальшому роз-

витку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД1.

Список використаної літератури

1. Власенко МВ, Семенюк ІВ, Слободянюк ГТ. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми. Український терапевтичний журнал. 2011;2:50-55. (Vlasenko MV, Semenyuk IV, Slobodyanyuk HH. Diabetes mellitus and obesity – the epidemic of the 21st Century: A Modern Approach to the Problem]. UkrainskyterapevtychnyJournal. 2011;2:50-55).
2. Afsar B. Disruption of circadian blood pressure, heart rate and the impact on glycemic control in type 1 diabetes. Diabetes Metab Syndr. 2015;9(4):359-63.
3. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15018.
4. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A report from an ADA consensus conference. Diabetes Care. 2014;37:2864-83.
5. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. J Formos Med Assoc. 2018;117(8):662-75.
6. Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson J, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. Diabetes Care. 2005;28(2):301-6.
7. Kario K. Evidence and perspectives on the 24-hour management of hypertension: hemodynamic biomarker-initiated 'Anticipation Medicine' for zero cardiovascular event. Prog Cardiovasc Dis. 2016 Nov – Dec;59(3):262-81.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих. Наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021. Київ. 2014. (Order of Ministry of Public Health of Ukraine from 29.12.2014 N1021. The unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Type 1 diabetes in young people and adults. Kyiv. 2014.)
9. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care [Internet]. 2016;39(1).
10. Suchy-Dacey AM, Wallace ER, Mitchell SV, Aguilar M, Gottesman RF, Rice K, et al. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. Am J Hypertens. 2013 Oct;26(10):1210-7.
11. Jeffers BW, Zhou D. Relationship between visit-to-visit blood pressure variability (BPV) and kidney function in patients with hypertension. Kidney Blood Press Res. 2017;42(4):697-707.
12. Ribeiro AH, Lotufo PA, Fujita A, Goulart AC, Chor D, Mill JG, et al. Association between short-term systolic blood pressure variability and carotid intima-media thickness in ELSA-Brasil Baseline. Am J Hypertens. 2017;30(10):954-60.
13. Jindal A, Garcia-Touza M, Jindal N, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: Old disease new perspectives. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):789-808.
14. Schutte R, Thijs L, Asayama K, Boggia J, Li Y, Hansen TW, et al. Double product reflects the predictive power of systolic pressure in the general population: Evidence from 9,937 participants. Am J Hypertens. 2013;26(5): 665-72.
15. The Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Coprogression of cardiovascular risk factors in type 1 diabetes during 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. Diabetes Care. 2016;39(9):1621-30.
16. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? Vasc Health Risk Manag. 2013;9:125-33.

(Надійшла до редакції 12.11.2018 р.)

Оригінальні дослідження

Анализ показателей суточного профиля артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от течения заболевания

Н.О. Перцева, Е.И. Мошенец

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. Цель — исследовать особенности суточного профиля и циркадианного ритма артериального давления (АД) в группах больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в зависимости от гликемического контроля. **Материалы и методы.** Обследованы 63 пациента с СД1, в возрасте 18-45 лет, без артериальной гипертензии (АГ). Пациентов распределили на 2 группы: группа 1 — $HbA1c \leq 7,0\%$ ($n=21$), группа 2 — $HbA1c > 7,0\%$ ($n=42$). Группу контроля составили 10 практически здоровых лиц. **Результаты.** Пациенты с СД1 имели достоверно более высокий показатель пульсового артериального давления (ПАД) за ночь, большую вариабельность систолического артериального давления (САД) в течение суток по сравнению со здоровым контролем и достоверно больший индекс площади САД за сутки (ИПСАД сут.), индекс времени САД за сутки (ИВСАТ сут.), индекс площади диастолического артериального давления (ДАД) за сутки (ИПДАД сут.), индекс времени ДАД за сутки (ИВДАТ сут.). Индексы двойного произведения (ИДП) днем и за сутки были выше контрольного у пациентов с СД1 ($p=0,002$ и $p=0,001$ соответственно). В группе 1 по показателю суточного индекса САД (СИСАТ) в 28,57% случаев выявлен профиль non-dipper, в 4,76% — over-dipper. В группе 2 профиль non-dipper обнаружен в 33,33% случаев, night-peaker — в 2,38%, over-dipper — в 11,90%. По показателю СИДАД в группе 1 в 33,33% случаев выявлен профиль non-dipper, в 9,53% — over-dipper. В группе 2 профиль non-dipper обнаружен в 19,04% случаев, night-peaker — в 2,38%, over-dipper — в 38,10%. Показатели $HbA1c$ прямо коррелировали с: ИПДАД сут. ($p=0,301$; $p=0,014$), ИПДАД за ночь ($p=0,292$; $p=0,010$), ИВДАД сут. ($p=0,292$; $p=0,012$), ИВДАД за ночь ($p=0,268$; $p=0,018$). **Выводы.** Суточный профиль АД у пациентов с СД1 без АГ характеризуется недостаточным снижением АД ночью, увеличением среднесуточного ДАД, ПАД, а также ИПДАД сут., ИВДАД сут., ИДП сут. и вариабельности среднесуточного САД. Недостаточная компенсация нарушений углеводного обмена приводит к увеличению гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему, что

является фактором формирования и дальнейшего развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, суточный мониторинг артериального давления.

Analysis of indicators of daily blood pressure profile in patients with type 1 diabetes, depending on the course of the disease

N.O. Pertseva, K.I. Moshenets

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Abstract. The aim: to study the features of daily profile and circadian rhythm of blood pressure (BP) in groups of patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), depending on glycemic control. **Materials and methods:** 63 patients with T1DM, age: 18-45 years without hypertension were examined. Patients were divided into groups: Group 1 — $HbA1c \leq 7.0\%$ ($n=21$), Group 2 — $HbA1c > 7.0\%$ ($n=42$). 10 sex- and age-matched healthy controls were included. Results: Patients with T1DM had a significantly higher pulsatile blood pressure (PBP) per night, higher daily systolic blood pressure (SBP) variability, compared with healthy controls, and significantly higher daily SBP area index (SPA124), daily SBP time index (SPT124), daily diastolic blood pressure (DBP) area index (DPA124), daily DBP time index (DPT124). The double product (DP) was higher in patients with T1DM in the daytime and within 24 hours compared to control ($p=0.002$) and ($p=0.001$) respectively. Pathological profiles of daily blood pressure were found. In group 1, according to the dipping in SBP 28.57% of patients were non-dippers, 4.76% were extreme dippers. In group 2, the non-dipper profile had 33.33%, the reverse dipper had 2.38%, and extreme dipper had 11.90% of patients. According to the dipping in DBP: in group 1 33.33% were non-dippers, and 9.53% were extreme dippers. In group 2 non-dippers — 19.04%, extreme dippers — 2.38%, extreme dippers — 38.10%. $HbA1c$ directly correlates with: (DPA124) ($p=0,301$; $p=0,014$), DPA1 night ($p=0,292$; $p=0,010$), DPT124 ($p=0.292$; $p=0.012$), DPT1 night ($p=0.268$; $p=0.018$). **Conclusions.** The daily blood pressure profile in patients with T1DM without arterial hypertension is characterized by insufficient decrease in BP at night, an increase in the average daily DBP, PBP, as well as DPA124, DPT124, DP and the variability of the average daily SBP. Poor glucose control led to an increase in hemodynamic load. It is the risk factor cardiovascular complications in patients with T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, ambulatory blood pressure monitoring.

DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.309

Чинники ризику кардіальної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

О.А. Степура,
Б.М. Маньковський

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»

Резюме. Кардіальна автономна нейропатія (КАН) є одним із життєво небезпечних ускладнень цукрового діабету (ЦД), збільшуючи смертність пацієнтів із ЦД, кардіоваскулярну захворюваність та частоту хронічної хвороби нирок. **Метою** даного дослідження було вивчення розповсюдженості КАН серед пацієнтів із ЦД2 і чинників її розвитку в цієї категорії хворих. **Матеріали та методи.** Обстежено 127 пацієнтів із ЦД2, серед них 76 жінок і 51 чоловік. Діагноз КАН встановлювали на підставі результатів дослідження варіативності серцевого ритму (інтервалів R-R на електрокардіограмі) з використанням 5 кардіоваскулярних тестів за D. Ewing і програмного модуля «Полі-Спектр-Ритм.NET». Діагноз КАН встановлювали в пацієнтів, які мали 2 позитивні проби із 5, а виражену КАН констатували у випадках 3 і більше позитивних проб. **Результати та їх обговорення.** КАН діагностовано в 81,9% випадків серед обстежених із ЦД2, виражену КАН — у 55,1%. Знайдено залежність між ризиком розвитку КАН і віком пацієнтів та тривалістю діабету, підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) і, відповідно, наявністю діабетичної нефропатії, підвищеним показником діастолічного артеріального тиску та наявністю артеріальної гіпертензії й більшим обводом талії. **Висновок.** КАН є частим ускладненням ЦД2, у розвитку якого важливу роль відіграють такі чинники, як вік пацієнтів і тривалість діабету, підвищена маса тіла, знижена швидкість клубочкової фільтрації, артеріальна гіпертензія, що слід врахувати у лікуванні цих пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, кардіальна автономна нейропатія, кардіоваскулярні тести, варіативність серцевого ритму.

Кардіальна автономна нейропатія (КАН) є одним із життєво небезпечних ускладнень цукрового діабету (ЦД), збільшуючи смертність пацієнтів із ЦД, кардіоваскулярну за-

хворюваність та частоту хронічної хвороби нирок [1]. Є свідчення, що частота макро-васкулярних ускладнень і кардіоваскулярна захворюваність серед пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) значно перевищують аналогічні показники для пацієнтів із ЦД 1-го типу (ЦД1) [2].

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

Оригінальні дослідження

Проблема в тому, що найчастіше КАН залишається не діагностованою. Важливим є виділення серед пацієнтів із ЦД груп ризику розвитку КАН.

КАН є діагнозом «виключення» — лише після детального аналізу даних анамнезу, результатів обстеження пацієнта, виключення «органічного» ураження серця та проведення кардіоваскулярних тестів (КВТ) можна виставити діагноз КАН.

За даними різних авторів, розповсюдженість КАН дуже варіює: від 17-66% у пацієнтів із ЦД1 до 31-73% серед хворих на ЦД2 [3]. Такі розбіжності обумовлено варіаціями критеріїв встановлення діагнозу та методів дослідження, а також популяційними особливостями кожної країни. Серед чинників ризику виникнення КАН за ЦД2 у літературі описано тривалість ЦД, якість глікемічного контролю, наявність мікросудинних ускладнень і кардіоваскулярних чинників ризику [4]. Вражаються обидва відділи автономної нервової системи (АНС), призводячи до автономного дисбалансу та подовження інтервалу QT, що може призвести до фатальних аритмій і раптової зупинки серця у пацієнтів із ЦД.

Клінічними проявами КАН є тахікардія у стані спокою, ортостатична гіпотензія, знижена толерантність до фізичних навантажень, асимптоматична («німа») ішемія міокарда та безбольові форми інфаркту міокарда, зміни в регуляції артеріального тиску — недостатнє зниження в нічний час (non-dipper) або виражений підйом артеріального тиску (АТ) у нічний час (night-picker) [5].

Метою даного дослідження було вивчення розповсюдженості КАН серед пацієнтів із ЦД2 і чинники її розвитку в цієї категорії хворих.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: наявність ЦД2 і підписана інформована згода пацієнта. До дослідження не включали хворих із наявністю порушень серцевого ритму, таких як миготлива аритмія, часті екстрасистолії, наявність штучного водія ритму, тяжка ретинопатія.

Перед проведенням кардіоваскулярного тестування пацієнти не приймали ліків, які впливають на АТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС),

не курили, не споживали кави та чаю, а також у пацієнтів не було надмірних фізичних навантажень протягом доби. Для виключення впливу циркадіанних ритмів обстеження проводили зранку, в теплом та сухому приміщенні з температурою 22-24°C.

Тестування проводили з використанням 5 кардіоваскулярних тестів (КВТ) за D. Ewing і програмного методу «Полі-Спектр-ритм. NET» [6]. У цій програмі за допомогою короткочасного запису електрокардіограми (ЕКГ) досліджували варіативність серцевого ритму (ВСР), наявність і ступінь ураження симпатичної та парасимпатичної автономної нервової системи. Оцінку тестів проводили як у коефіцієнтах проб, так і в балах, де 2 бали — проба абнормальна, максимальна кількість балів для всіх проб — 10 балів. У пацієнтів із 2 абнормальними пробами із 5 КВТ виставляли діагноз КАН, із 3 і більше — констатували виражену КАН [8].

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали за допомогою MDRD-формули.

Обстежено 127 пацієнтів з ЦД2. Детальну характеристику обстежених наведено в **таблиці 1**.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (M±m)

Показник	Значення
Стать, чоловіки/жінки, %	40,2/59,8
Тривалість ЦД, роки	9,37±0,53
Індекс маси тіла, кг/м ²	31,13±0,42
Вік пацієнтів, роки	62,66±0,62
Глікований гемоглобін, %	8,27±0,13%
Обвід талії, см	101,98±1,23
ШКФ, мл/хв.	77,34±1,34
САТ, мм рт. ст.	145±2,14
ДАТ, мм рт. ст.	83,42±1,29
Глікемія натще, ммоль/л	9,6±0,66
Холестерин, ммоль/л	5,46±0,1
Тригліцериди, ммоль/л	2,47±0,14
Ретинопатія, %	20,5
Полінейропатія, %	63,8
ХХН, ШКФ>60 мл/хв., %	73,2
ХХН, ШКФ<60 мл/хв., %	3,1
Артеріальна гіпертензія, %	81,9
Цукрознижувальна терапія, %	27,6
інсулін	55,9
таблетовані препарати	13,4
комбінована терапія (інсулін+таблетовані препарати)	3,1
дієтотерапія	

Примітка: ХХН — хронічна хвороба нирок, САТ- систолічний артеріальний тиск, ДАТ- діастолічний артеріальний тиск.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми SPSS, версія 23.0 для Windows, дані вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

КАН діагностовано у 81,9% випадків серед пацієнтів і ЦД2, виражену КАН – у 55,1%. Середні показники оцінки КВТ наведено в **таблиці 2**.

У пацієнтів із ЦД2 виявлено позитивний кореляційний зв'язок між наявністю вираженої КАН і ШКФ – В (95% CI)=7,01(1,78/12,24), $p < 0,05$, індексом маси тіла – В (95% CI)=1,69(0,02/3,36); $p < 0,05$ і наявністю артеріальної гіпертензії – В (95% CI)=0,14(0,02/0,25); $p < 0,05$. Знайдено негативний кореляційний зв'язок між наявністю вираженої КАН і віком пацієнтів – В (95% CI)= -2,66(-5,11/-0,22); $p < 0,05$, тривалістю ЦД2 – В (95% CI)= -2,59(-4,65/-0,52); $p < 0,05$, ДАТ – В (95% CI)= -5,07(-10,12/-0,034); $p < 0,05$ і наявністю у пацієнтів ДН – В (95% CI)= -0,07(-0,12/-0,023); $p < 0,05$. Встановлено негативний взаємозв'язок суми балів всіх проб КВТ із ШКФ – В (95% CI)= -2,58(-4,19/-0,96); $p < 0,05$ (**рис. 1**), із ДН В (95% CI)= -0,07(-0,12/-0,023); $p < 0,05$, з обводом талії – В (95% CI)= -1,79(-3,32/-0,27); $p < 0,05$,

Таблиця 2. Показники кардіоваскулярних тестів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу ($M \pm m$)

Показник	Значення
Сума балів всіх КВТ	5,91 \pm 0,14
Коефіцієнт R-R, (проба з глибоким диханням)	1,17 \pm 0,01
Коефіцієнт 30:15, (ортостатична проба)	1,49 \pm 0,15
Коефіцієнт Вальсальви, (проба Вальсальви)	2,07 \pm 0,28
Зниження САТ, (ортостатична проба)	1,8 \pm 0,89
Приріст ДАТ, (проба з ізометричним скороченням)	7,47 \pm 0,61

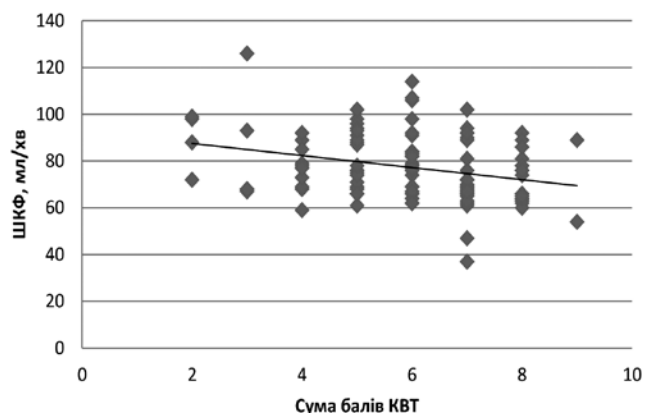


Рис. 1. Взаємозв'язок суми балів КВТ і швидкості клубочкової фільтрації.

індексом маси тіла – В (95% CI)= -0,6(-1,13/-0,07); $p < 0,05$ (**рис. 2**).

У 10-річному проспективному, спостережному дослідженні показано, що в пацієнтів з ранніми ознаками КАН у 2,62 раза було збільшено частоту виникнення ХХН, ніж у пацієнти з нормальною вегетативною функцією, а також пацієнти з вираженою КАН мали швидшу динаміку зниження ШКФ порівняно з відповідним показником інших груп [9]. Є дані про наявність взаємозв'язку КАН із мікроальбумінурією в хворих на ЦД2 [10, 11].

У літературі немає єдиної думки стосовно ролі ожиріння в розвитку КАН. Деякі автори стверджують, що центральне ожиріння є чинником ризику виникнення КАН [12, 16]. Нещодавно з'явилися дані, що у здорових чоловіків з ожирінням уражено лише симпатичний відділ автономної нервової системи, а функція парасимпатичного відділу не відрізнялась від такої в здоровій групі контролю [13]. Є наукові праці, які відображають вплив ожиріння на автономну нервову систему за рахунок активації симпатичного та зниження активності парасимпатичного її відділів [14].

Також є багато праць і масштабних досліджень зв'язку КАН із віком пацієнта та тривалістю ЦД як 1-го, так і 2-го типу. У дослідженні DCCT/EDIC показано підвищення розповсюдженості КАН серед пацієнтів із ЦД1 від 9% на момент закриття DCCT до 31% на початок EDIC. Учасники цього дослідження з КАН були старшими, мали більшу тривалість ЦД1, вищі показники САТ і ДАТ, холестерину і ТГ, співвідношення альбумін-креатинін, ніж пацієнти без цього ускладнення. У пацієнтів із КАН частіше виявляли кардіоваскулярні захворювання в дослідженні EDIC [15].

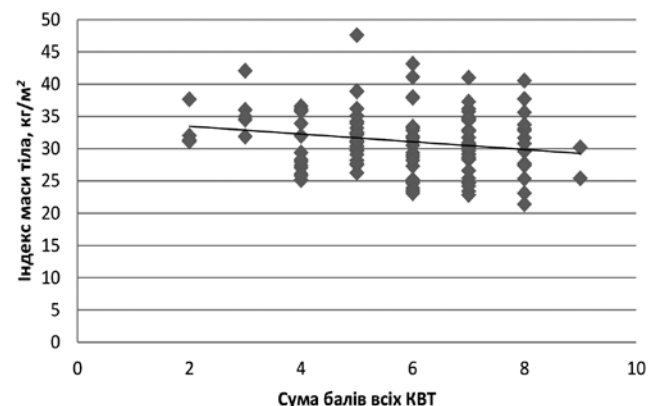


Рис. 2. Взаємозв'язок суми балів КВТ та індексу маси тіла.

Оригінальні дослідження

У дослідженні, де було показано роль центрального ожиріння як чинника ризику виникнення КАН, описано також розповсюдженість автономної дисфункції та дистальної полінейропатії серед пацієнтів із предіабетом і вперше діагностованим ЦД2, доведено роль віку пацієнтів, постпрандіальної глікемії, ДАТ та інтервалу QT у виникненні цього ускладнення [16].

У даному дослідженні вивчено такі чинники ризику розвитку КАН за ЦД2, як вік пацієнтів і тривалість діабету, індекс маси тіла, ШКФ і, відповідно, наявність ДН, показники ДАТ і наявність артеріальної гіпертензії.

Цікаво, що ми не отримали зв'язку ризику розвитку КАН із показниками глікемічного контролю — рівнем глікованого гемоглобіну та глікемією натще, з мікрovasкулярними ускладненнями — ретинопатією, дистальною полінейропатією. Можна припустити, що в патогенезі КАН задіяно комплексний, тривалий, мультифакторний вплив різних чинників нейронального ушкодження саме автономної нервової системи. З огляду на останні дані масштабного дослідження STENO-2, яке також підкреслило відмінності патогенезу соматичної й автономної нейропатії, у пацієнтів із ЦД2 і КАН необхідно приділяти увагу корекції кардіоваскулярних чинників ризику, що зможе призупинити прогресування автономної нейропатії та полегшити симптоматичні прояви цього грізного ускладнення, а отже, зменшити смертність пацієнтів [17].

Висновок

КАН є частим ускладненням ЦД2, у розвитку якого важливу роль відіграють такі чинники, як вік пацієнтів і тривалість діабету, підвищена маса тіла, знижена швидкість клубочкової фільтрації, артеріальна гіпертензія, що слід врахувати у лікуванні цих пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Yun J-S, Cha S-A, Ahn Y-B, Park Y-M, Ko S-H. Progression of cardiovascular neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug;17:109.
2. Spallone V, Ziegler D, Freeman R. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism research and reviews*. 2011 Oct; 27(7):639-53.
3. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Oct 6;10:419-34.
4. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018 Jan;9(1):1-24.
5. Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*. 2015Feb;6(1):80-91.
6. Tesfaye S, Boulton AJ. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010Oct;33(10):2285-93.
7. Михайлов ВМ. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Изд-во второе, перераб. и доп: Иван. гос. мед. академии.— 2001:42-57. (Mikhailov VM. Heart rate variability: practical experience. Izd-vo vtoroye, pererab. i dop: Ivan. gos. med. akademii.— 2001:42-57).
8. Pop-Busui R, Boulton A. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-54.
9. Yun JS, Ahn YB, Song KH, Yoo KD, Kim HW, Park YM, et al. The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a ten-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Apr;108(1):31-7.
10. Moran A, Palmas W, Field L. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):972-7.
11. Fleisher J, Yderstraede K, Gulichsen E, Jakobsen PE, Lervang HH, Eldrup E, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Jul;8(4):874-80.
12. Zoppini G, Cacciatori V. Prevalence of autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the VERONA newly diagnosed type 2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes Care*. 2015 Aug; 38(8):1487-93.
13. Das D, Mondal H. Evaluation of cardiac autonomic function in overweight male: a cross sectional study. *Adv Hum Biol*. 2017 Jan;7(1):23-6.
14. Yadav RL, Yadav PK, Islam MN, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration — a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:57-64.
15. Pop-Busui R, Martin C, Herman WH, Braffett BH. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care*. 2017Jan;40:94-100.
16. Dimova R, Tankova T, Guerguelcheva V, Tournev I, Chakarova N, Grozeva G, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017 Mar;31(3):537-43.
17. Gade P, Oellgaard J. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the STENO-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016 Nov; 59(11):2298-307.

(Надійшла до редакції 19.11.2018 р.)

Факторы риска развития кардиальной автономной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Е.А. Степура, Б.Н. Маньковский

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Государственное научное учреждение «Центр инновационных медицинских технологий Национальной академии наук Украины»

Резюме. Кардиальная автономная нейропатия (КАН) является одним из угрожающих жизни осложнений сахарного диабета (СД), увеличивая смертность пациентов, кардиоваскулярную заболеваемость и частоту хронической болезни почек. **Целью** данной работы было изучение факторов риска развития КАН у пациентов

с СД 2-го типа (СД2). **Материалы и методы.** Обследованы 127 пациентов с СД2, из них 76 женщин и 51 мужчина. Диагноз КАН устанавливали с помощью исследования variability сердечного ритма (интервалов R-R на электрокардиограмме) на основании 5 кардиоваскулярных тестов по D. Ewing и программного модуля «Поли-Спектр-Ритм.NET». Диагноз КАН выставляли пациентам, которые имели 2 положительные пробы из 5, а выраженной КАН — 3 и более положительные пробы. **Результаты.** КАН диагностировали в 81,9% случаев среди пациентов с СД2, выраженную КАН — в 55,1%. Найдена взаимосвязь между риском развития КАН и возрастом пациентов, длительностью СД2, повышенным индексом массы тела, сниженной скоростью клубочковой фильтрации и, соответственно, наличием диабетической нефропатии, повышенным показателем диастолического артериального давления, наличием артериальной гипертензии и увеличенной окружностью талии. **Вывод.** КАН — частое осложнение СД2, в развитии которого важную роль играют такие факторы, как возраст пациентов и длительность СД, повышенная масса тела, сниженная скорость клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, что необходимо учитывать в лечении таких пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, кардиальная автономная нейропатия, кардиоваскулярные тесты, variability сердечного ритма.

Risk factors cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus

O.A. Stepura, B.N. Mankovsky

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Diabetology

Center for Innovative Medical Technologies, Department of diagnosis and treatment metabolic diseases, Kyiv

Abstract. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is one of the life-threatening complications of diabetes mellitus (DM), increasing the mortality of patients with diabetes, cardiovascular morbidity and chronic kidney disease. The **aim** of this study was to investigate risk factors of CAN in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** We examined 127 patients, 51 men and 76 women with type 2 DM. The diagnosis of CAN was performed by studying the heart rate variability (R-R intervals on the electrocardiogram) based on 5 cardiovascular tests for D. Ewing and the Poly-Spectrum-Rhythm.NET program module. The diagnosis of CAN was confirmed in patients who had 2 positive tests of 5 and a definite CAN — 3 and more positive of 5. The data analysis by SPSS statistical package version 23.0 for Windows. **Results.** CAN was diagnosed in 81,9% patients, definite CAN in 55,1% patients with type 2 DM. We found positive correlation between the definite CAN with glomerular filtration rate (OR=7,01, $p<0,05$) and body mass index (OR=1,69, $p<0,05$), negative correlation between the definite CAN with age (OR= -2,66, $p<0,05$), diabetes duration (OR= -2,59, $p<0,05$) and diastolic blood pressure (OR= -5,07, $p<0,05$). **Conclusion.** We found such risk factors for cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 DM as age, duration of diabetes, BMI, GFR, DBP, therefore presence of diabetic nephropathy and arterial hypertension. These data can suggest the pathogenetic role of the impairment of autonomic nervous system and somatic nervous damage are different.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, cardiovascular reflex tests, heart rate variability.

Діагностика та лікування тестостеронової недостатності в чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу

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

Резюме. Мета — оптимізувати підходи до діагностики та лікування тестостеронової недостатності в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 147 хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2) чоловіків віком від 28 до 75 років. Визначали тестостерон загальний (зТ), вільний (вТ) і біодоступний (бТ), естрадіол (E_2), сексстероїдзв'язуючий глобулін (ССЗГ), дигідротестостерон (ДГТ), простатспецифічний антиген загальний (ПСА) у сироватці крові імуноферментним методом. Замісну терапію препаратами тестостерону проведено 89 пацієнтам. **Результати.** Встановлено вірогідне зниження середнього рівня Т у крові пацієнтів із ЦД2 порівняно з показником чоловіків контрольної групи. Середні рівні ДГТ і ССЗГ також були нижчими від контрольних. Середні рівні E_2 вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи. На тлі тестостерон-замісної терапії стабілізація показника зТ на рівні евгонадних значень відбулась після 3 міс. терапії. **Висновки.** Пропонується проводити визначення концентрації Т у крові хворих на ЦД2 чоловіків щорічно. У випадках зниження рівня зТ нижче від 8 нмоль/л необхідно проводити ЗТТ. Коли рівні Т становлять 8,0-12,0 нмоль/л, необхідно проведення додаткових лабораторних тестів: визначення рівнів вТ, естрадіолу, ССЗГ.

Ключові слова: тестостерон, чоловіки, цукровий діабет 2-го типу, діагностика, лікування.

Тестостеронова недостатність (ТН) є поширеною ендокринною проблемою — приблизно 20% чоловіків після 60 років мають рівні тестостерону (Т) у крові нижчі від нижньої межі

норми в молодих чоловіків. Водночас реальна кількість чоловіків із ТН, очевидно, є більшою, оскільки часто ця патологія залишається недиагностованою. Дискусійними є порогові рівні Т у крові чоловіків старших вікових груп для призначення тестостеронової терапії (ТТ), її тривалість, ризику та користь.

* 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

Рекомендації Endocrine Society Clinical Practice визначають чоловічий гіпогонадизм як клінічний синдром, спричинений недостатньою продукцією Т, зумовлений порушеннями на одному або декількох рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи [1]. ТН може несприятливо впливати на функції багатьох органів та якість життя, оскільки андрогени відіграють надзвичайно важливу роль у розвитку та підтриманні репродуктивної та сексуальної функцій у чоловіків, вони є необхідними для розвитку чоловічих репродуктивних органів, процесу пубертації, ініціації та підтримки фертильності, композиції тіла, м'язів, мінералізації кісток, жирового метаболізму, когнітивних і поведінкових реакцій [2-4]. Вікові зміни функціональної активності залоз внутрішньої секреції супроводжуються зниженням продукції та секреції низки гормонів, змінами метаболізму в органах-мішенях. Найважливіші прояви старіння чоловічого організму в цілому визначають вікові зміни в гіпоталамічних структурах центральної нервової системи, які призводять до розвитку порушення психіки та емоційної сфери, зниження репродуктивної та сексуальної здатності, розумової та фізичної працездатності, рухливості, порушення регуляції гомеостазу та функцій внутрішніх органів.

Стрімке збільшення частки літніх чоловіків у загальній популяції диктує необхідність створення умов для тривалої продуктивної діяльності та високої якості життя. Певний внесок у розв'язання цієї проблеми може зробити розробка ефективних методів ранньої діагностики, профілактики та корекції вікових змін у чоловіків.

Комбінація низьких рівнів Т і вищеперерахованих симптомів мала декілька визначень: клімакс, андропауза, «часткова андрогенова недостатність у чоловіків, що старіють», «часткове падіння рівня андрогенів у чоловіків, що старіють» із 2002 р.— «пізній гіпогонадизм (late onset hypogonadism)», а з 2015 р.— «тестостеронова недостатність» [5]. ТН — це біохімічний синдром, пов'язаний із віком, який характеризується дефіцитом продукції андрогенів з або без зменшення чутливості рецепторів до андрогенів, що супроводжується суттєвими змінами якості життя та несприятливим впливом на функцію багатьох органів та систем організму.

Учасники Міжнародної експертної консенсусної конференції в жовтні 2015 р. дійшли висновку, що ТН у чоловіків є серйозним медичним станом, який негативно впливає на чоловічу фізичну, психологічну та статеву функції, репродукцію, загальне здоров'я та якість життя, асоційований із серцево-судинним ризиком, розвитком абдомінального ожиріння, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, синдрому втомлюваності, зменшенням кісткової тканини та маси, сили м'язів, анемією, депресією, підвищенням частоти еректильної дисфункції, зниженням якості життя [6]. Циркулюючі рівні Т у крові падають із віком починаючи з другої та третьої декад життя через порушення на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, але траєкторія падіння залежить від індексу маси тіла (ІМТ), набирання ваги, коморбідних станів і генетичних чинників [7].

Клінічна картина ТН визначається як поєднання низьких рівнів Т і клінічно суттєвих симптомів та є неспецифічною, і тому немає чіткого набору симптомів або профілю. У чоловіків із низькими рівнями Т у крові часто симптоми та стан можуть розглядатися як асоціація між синдромом тестостеронового дефіциту та коморбідними станами (ЦД2, метаболічним синдромом, серцево-судинними захворюваннями). У частини чоловіків середнього віку (~ 50-65 рр.) і старших чоловіків (>65 рр.) залежне від віку падіння рівнів Т асоційовано з кластером симптомів та ознак, подібних до таких у чоловіків із класичною андрогеновою недостатністю [8]. Вікові референтні коливання рівнів Т досі не визначено, і критерії та кінцеві рівні для діагностики ТН залишаються частково суперечливими.

Однією з найважливіших закономірностей старіння є множинність патологічних процесів — із віком збільшується число захворювань у чоловіків. Існує тісний взаємозв'язок між ТН і такими захворюваннями, як серцево-судинні, артеріальна гіпертензія, ЦД, онкологічна патологія, ожиріння, причому ці захворювання поглиблюють зниження андрогенної функції в подальшому. У тривалих дослідженнях встановлено, що відсоток чоловіків зі зниженими та субнормальними рівнями Т у крові (<12 нмоль/л) зростає з віком: близько 1% серед чоловіків віком до 40 ро-

Оригінальні дослідження

ків, понад 20% — до 60 років і понад 40% — до 80 років [9]. Згідно з результатами іншого дослідження, синдром дефіциту андрогенів має місце в 6-12% чоловіків після 45-річного віку, що спричиняє розвиток пізнього гіпогонадізму. Водночас серед 2162 чоловіків на прийомі в лікарів первинної ланки дефіцит загального Т у крові ($<10,5$ нмоль/л) виявили в 39% випадків — у 34% серед 45-54-річних і в 50% — серед 55-80-річних чоловіків [9]. Детальні дослідження частоти дефіциту Т ($<12,0$ нмоль/л) у чоловіків 20-89 років подекадно засвідчили вікове зростання відсотка чоловіків з андрогенодефіцитом у всіх вікових групах.

З'являється дедалі більше праць, які демонструють зв'язок між зниженням концентрації Т у крові чоловіків і розвитком метаболічного синдрому (МС) і його складових [10]. За наявності перерахованих вище захворювань рівень Т у крові чоловіків на 10-15% нижчий, ніж у представників загальної популяції аналогічного віку, причому швидкість падіння рівня Т у них не відрізняється від такої в здорових чоловіків. До того ж, хоча рівень Т у крові в дослідженні був зниженим і залежним від віку чоловіків [11], деякі автори вважають, що ЦД2 та ожиріння як причини низького рівня Т у чоловіків, що старіють, є важливішими, ніж хронологічний вік — у EMAS-дослідженні 73% чоловіків, які мали всі ознаки пізнього гіпогонадізму, були з надмірною масою тіла або ожирінням [12].

Слід зазначити, що вікове падіння рівнів Т характеризується значною індивідуальною варіативністю — близько 20% чоловіків, старших від 60 років, мають рівні Т у крові, що перевищують верхню межу нормальних коливань у молодих чоловіків [13]. Хоча рівні вільного Т (вТ) знижуються на 2-3% щорічно, середні рівні вТ часто залишаються в межах нормальних коливань у більшості чоловіків.

Іншу складність вікових змін рівнів Т у крові зумовлено асоціацією приросту маси тіла та погіршенням загального здоров'я через розвиток хронічних захворювань, таких як ЦД, гіпертонія, захворювання серця, печінкова або ниркова недостатність.

У Рекомендаціях Європейської асоціації урологів [14] наведено резюме доказів і рекомендацій стосовно діагностики гіпогонадізму в чоловіків:

- діагноз чоловічого гіпогонадізму ґрунтується на показниках і симптомах андрогенної недостатності та підтверджується послідовно низькими рівнями Т у крові;
- коло осіб, яким можна встановити діагноз ТН, обмежується чоловіками з постійними симптомами, які передбачають гіпогонадізм;
- визначення рівнів Т проводиться вранці до 11 годин;
- дослідження рівня загального Т (зТ) щонайменше 2 рази є вірогідним методом діагностики, додатково визначають рівень вТ у чоловіків із показником зТ 8,0-12,0 нмоль/л і з підозрою на порушення рівня сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ);
- оцінюють рівень зТ у чоловіків із захворюваннями або пролікованими, в яких ТН є асоційованою і яким лікування може бути показано (ЦД2, МС, ожиріння, лікування радіоактивними препаратами захворювань гіпофіза або гіпоталамуса, тривалий гемодіаліз, приймання кортикостероїдів та опіатів, що пригнічують секрецію Т, помірні або тяжкі форми обструктивних захворювань легень, неплідність, остеопороз або переломи, ВІЛ-інфекція із саркопенією).

ТН визначається деякими дослідниками як 2,5 стандартного відхилення рівня зТ у молодих дорослих чоловіків — <11 нмоль/л (319 нг/дл) [15, 16]. Клінічні критерії не настільки чітко визначено через неспецифічність симптомів андрогенодефіциту. Симптоми постпубертатного гіпогонадізму проявляються порушеннями статевої функції, зниженням життєвої енергії, пригніченим настроєм, зниженим відчуттям благополуччя, підвищеною дратівливістю, труднощами в спробі зосередитись, «припливами» крові до обличчя, загальною слабкістю, втомлюваністю, зниженням щільності кісток, анемією, підвищенням вмісту жирних мас і зниженням «худой» маси тіла, регресією вторинних статевих ознак і в кінцевому підсумку зниженням якості життя чоловіків [1, 17].

Німецькі автори [17] виділяють такі симптоми андрогенодефіциту:

- соматичні — гінекомастія, зниження сили та об'єму м'язів, відчуття жару, анемія, ламкість кісток, легка втомлюваність, знижена працездатність, порушення сну;

- психологічні — депресія, емоційна лабільність, подразливість, порушення пізнавальної здатності та пам'яті, зниження енергійності;
- сексуальні — ослаблення лібідо, еректильна дисфункція, зниження нічних і ранкових ерекцій, утруднене досягнення оргазму;
- статеві — повні ранкові ерекції, достатня адекватна ерекція, поява сексуальних думок;
- фізичні — добра життєва активність, здатність пройти понад 1 км, можливість згинатися та ставати на коліна;
- психологічні — відчуття смутку, занепад духу, втрата енергії, втомлюваність.

Водночас вважають, що найхарактернішими є статеві порушення, які розвиваються раніше від інших [18, 19]. Проте деякі дослідники вважають, що симптоми ТН проявляються на тлі не лише низьких показників зТ (<8,0 нмоль/л), а й більших — 9-12 нмоль/л, залежно від типу симптому ТН й індивідуальної чутливості до Т кожного чоловіка [20]. Тому профільні асоціації ISA, ISSAM, ESU дають такі рекомендації для клінічної практики [21]:

- рівні в крові зТ<8 нмоль/л (2,31 нг/мл) або вТ<180 пмоль/л (52 пг/мл) є показанням для замісної тестостеронової терапії (ЗТТ);
- рівні в крові зТ>12 нмоль/л (3,46 нг/мл) або вТ>250 пмоль/л (72 пг/мл) не є показанням для ЗТТ;
- спроба ЗТТ можлива для чоловіків із симптомами ТН і рівнями в крові зТ 8-12 нмоль/л.

За даними EMAS, найсуворішими предикторами ТН у чоловіків віком 40-79 років є три сексуальні симптоми — зниження лібідо та сексуальних думок, ослаблення спонтанних ерекцій, еректильна дисфункція, а також рівень зТ<8,0 нмоль/л або показники зТ у межах 8,0-11,0 нмоль/л і вТ<220,0 пмоль/л [7].

Після встановлення діагнозу ТН у літніх чоловіків необхідно ідентифікувати внесок коморбідних патологій, таких як ЦД, ожиріння, інші хронічні захворювання, у розвиток ТН незалежно від віку та за їх наявності призначити відповідне лікування.

Для скринінгу андрогенної недостатності, оцінки тяжкості її симптомів у чоловіків старших вікових груп і визначення динаміки піс-

ля ЗТТ використовують опитувальники AMS і ADAM, які є високочутливими (81-97%), але малоспецифічними (16-30%) [22, 23]. Обстеження 118 хворих на ЦД2 чоловіків віком 51-86 років показало, що ТН мала місце в 57,6% випадків, а ТН (зТ<8,0 нмоль/л) — у 19,8%, причому чинниками, асоційованими з андрогенною недостатністю, були вік і високий ІМТ. У 37% осіб із ЦД2 показник AMS перевищував 37, що вказує на підвищену частоту симптомів ТН [24]. Проте обстеження групи бельгійських чоловіків віком 53-66 років не виявило кореляції між показником AMS (сумарним та за підгрупами) і рівнями Т [25].

Через значну кількість і неспецифічність симптомів й ознак ТН, труднощів в обговоренні порушень статевої функції та відсутність чіткого усвідомлення проблеми серед лікарів і пацієнтів ТН часто залишається не діагностованою в загальній популяції чоловіків, надто актуальною є дана проблема серед чоловіків, хворих на ЦД2.

Мета — оптимізувати підходи до діагностики та лікування тестостеронової недостатності в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Обстежено 147 чоловіків, хворих на ЦД2, віком від 28 до 75 років. Пацієнтам проводили визначення зТ, вТ, естрадіолу (Е₂), ССЗГ, дигідротестостерону (ДГТ), простатспецифічного антигену загального (ПСА) у сироватці крові імуноферментним методом. Критерієм андрогенодефіциту був рівень зТ<12 нмоль/л на тлі клінічних симптомів ТН.

Замісну терапію препаратами Т проведено 89 чоловікам із ЦД2 із клінічно та лабораторно підтвердженим андрогенодефіцитом, віком 36-72 роки, із тривалістю ЦД2 2-18 років. Пацієнти були в стані декомпенсації вуглеводного обміну (HbA1c≥7,5%) та отримували стандартну терапію основного захворювання під спостереженням лікарів-ендокринологів. Період спостереження становив приблизно 9 місяців. Пацієнтів дослідної групи розподілили на дві підгрупи залежно від призначеного препарату

Оригінальні дослідження

Т: хворі 1-ї групи (35 чоловіків) отримували за схемою внутрішньом'язово 4 мл масляного розчину Т ундеканоат (1000 мг), 2-ї групи (54 пацієнти) — внутрішньом'язово 1 мл масляного розчину суміші ефірів Т. Визначення сироваткових рівнів зТ пацієнтам першої групи проводили після 2, 3 та 4-ї ін'єкцій (через 2-2,5 міс. після попередньої ін'єкції), інші обстеження — перед початком терапії та після 4-ї ін'єкції. Пацієнтам другої групи лабораторні обстеження проводили з інтервалом 3 міс. (через 14 днів після попередньої ін'єкції). Контрольну групу становили 82 практично здорові чоловіки без ЦД2 і клінічних ознак ТН.

Результати та їх обговорення

Встановлено вірогідне зниження середнього рівня Т у крові пацієнтів із ЦД2 (n=147) порівняно з показниками чоловіків контрольної групи (p<0,001; **табл. 1**). Відзначено виражені коливання концентрації гормону — від 2,3 нмоль/л до 29,9 нмоль/л. За результатами аналізу індивідуальних показників знижений рівень гормону (менше від 11,7 нмоль/л) виявлено в 64 зі 147 обстежених із ЦД2, що становило 43,5% спостережень. Встановлено, що у 28 (19,0%) пацієнтів із ЦД2 рівень Т у крові був нижчим від 8,0 нмоль/л, що є ознакою абсолютного дефіциту тестостерону, а в 50 (34,0%) чоловіків показник був у межах 8,0-12,0 нмоль/л. Отже, майже в кожного п'ятого серед чоловіків, хворих на ЦД2, мав місце абсолютний гіпогонадизм, у понад третини обстежених виявлено часткову ТН. Сумарно відсоток таких пацієнтів становив 53,0%. Слід зазначити, що нижня межа коливань рівня Т у сироватці крові здорових чоловіків у даному дослідженні становила 11,7 нмоль/л, тобто була меншою від 12,0 нмоль/л.

Концентрацію вТ у крові визначено у 88 чоловіків із ЦД2. Середній рівень гормону в обстежених був вірогідно зниженим (**табл. 1**). Водночас зафіксовано значні коливання індивідуальних показників вТ у крові — від 8,1 пмоль/л до 78,3 пмоль/л. Концентрація вТ у крові була нижчою від показника нижньої межі нормальних коливань гормону в здорових чоловіків у 52 із 88 спостережень, що становило 59,1%. Тобто, можна констатувати, що за результатами визначення концентрації вТ

Таблиця 1. Концентрація тестостерону в крові обстежених

Група	Стат. показник	Тестостерон		
		зТ, нмоль/л	вТ, пмоль/л	бТ, нмоль/л
ЦД2	М	11,9	20,8	7,7
	m	0,5	1,6	0,7
	n	147	88	33
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Контроль	М	20,1	45,7	13,4
	m	0,8	2,7	1,1
	n	82	33	15

Примітка: бТ — біодоступний тестостерон; p — вірогідність різниці з контролем за критерієм Стьюдента.

в крові частота лабораторного гіпогонадизму в чоловіків, хворих на ЦД2, виявилася вищою, ніж за результатами визначення Т.

Відомо, що Т циркулює в крові у формі трьох основних фракцій: вільний Т — 2-3%, зв'язаний з альбуміном — 20-40%, сильно зв'язаний із ССЗГ — 60-80%. Т вільний і зв'язаний з альбуміном є біологічно активними та становлять біодоступний Т (бТ). Визначення концентрації бТ у крові проведено в 33 пацієнтів із ЦД2, середній рівень гормону в них також був вірогідно зниженим (**табл. 1**). До того ж даний показник був нижчим від нижньої межі коливань у 23 із 33 обстежених, що становило 69,6%. Отже, визначення концентрації Т у крові дозволило встановити, що в чоловіків із ЦД2 знижено середні показники зТ, вТ і бТ, що засвідчує розвиток андрогендефіцитного стану. Найбільш інформативним виявився показник бТ — його було знижено у 2/3 обстежених із ЦД2, тоді як рівень загального — у 43,5% випадків.

Середній рівень ДГТ у крові обстежених хворих на ЦД2 було знижено порівняно з контролем (p<0,001). Середні рівні E₂ в обстежених вірогідно не відрізнялися від середніх показників чоловіків контрольної групи (p<0,02; **табл. 2**). Середній показник ССЗГ був вірогідно зниженим порівняно з контрольним (**табл. 2**). Коливання рівнів ССЗГ у крові здорових чоловіків становило 26,4-60,8 нмоль/л. Щодо індивідуальних показників знижені рівні ССЗГ у крові спостерігали в 36 пацієнтів, нормальні — у 38 (причому в 16 чоловіків — на нижній межі) та підвищені — у 2 пацієнтів. Отримані дані засвідчили, що на тлі ЦД2 рівень ССЗГ у крові знижується або визначається на нижній межі нормальних коливань у 2/3 випадків.

Таблиця 2. Концентрація секстероїдів зв'язуючого глобуліну, дигідротестостерону та естрадіолу в крові обстежених

Група	Стат. показник	Показник, нмоль/л		
		ССЗГ	ДГТ	E ₂
ЦД2	M	36,3	3,41	0,19
	m	1,3	0,4	0,02
	n	76	28	57
	p	<0,01	<0,001	<0,02
Контроль	M	43,1	4,9	0,16
	m	2,3	0,3	0,02
	n	40	16	14

Примітка: p — вірогідність різниці з контролем за критерієм Стьюдента.

За наявності комбінації низького рівня Т і клінічно значущих симптомів ТН показано проведення ЗТТ [1, 3-5]. Згідно з консенсусом [14, 21], пацієнтам із рівнями Т < 8 нмоль/л (2,31 нг/мл) показано проведення тривалої ЗТТ. Для чоловіків із симптомами ТН і граничними рівнями або в межах нижньої межі нормальних коливань показниками зТ (8-12 нмоль/л, або 2,31-3,46 нг/мл) може бути проведений «тест терапії тестостероном», оскільки в деяких метааналізах рандомізованих досліджень доведено вірогідне поліпшення композиції тіла та статевої функції в пацієнтів із такими рівнями зТ у крові [26]. Тест для поліпшення еректильної функції проводиться щонайменше 3 міс., а в пацієнтів із низькими рівнями Т за недостатньої ефективності 3-місячного тесту лікування може продовжуватися 6 міс. [26].

Необхідно, аби препарати для проведення андрогензамісної терапії в чоловіків відповідали таким вимогам [1, 3, 5, 26]:

1. Були ефективними та здатними до відновлення рівня Т до його фізіологічних значень.
2. Не створювали супрафізіологічних рівнів Т у крові та не пригнічували продукцію гормонів яєчками.
3. Не чинили гепатотоксичного та гепатоканцерогенного впливу на організм.
4. Мали повний спектр андрогенної активності.
5. Були зручними для введення в організм.

Необхідно проводити моніторинг фізіологічних ефектів і досягнутих на тлі лікування рівнів Т. Клінічними параметрами, більш чутливими до ненормально низьких рівнів Т, є фізична та ментальна жвавість/енергія, добре самопочуття, лібідо, сексуальна функція (адекватні, нічні та ранкові ерекції). Перші ефекти ЗТТ можуть

проявлятися через 2-4 тижні, але для статевої функції ставати явними ефекти можуть іноді через 3-6 міс. [27], і навіть до 12 місяців для нічних ерекцій. У випадках наявності остеопорозу ефект настає через 1-2 роки терапії.

Оцінка безпеки в основному ґрунтується на результатах клінічних обстежень — визначення маси тіла, артеріального тиску, ректальний огляд простати, повторні аналізи простатспецифічного антигену (ПСА) та гематокриту. Консультації уролога є обов'язковими за рівнів ПСА > 4 нг/мл.

Моніторинг необхідно проводити кожні 3 міс. після початку терапії протягом першого року, а потім — кожні 6 міс.

В обстежених, яким проводили замісну терапію тестостероном ундеканоат, середній рівень зТ у крові перед початком лікування був вірогідно нижчим від показника контрольної групи (табл. 3).

Через 3 місяці після введення препарату тестостерону ундеканоат відзначено вірогідне підвищення середньої концентрації зТ у крові обстежених 1-ї групи до (табл. 4), причому мало місце значне коливання показника — від середньонормальних значень до таких, що були в межах нижньої границі нормальних значень Т у крові здорових чоловіків. Більш виражене вірогідне підвищення середнього рівня зТ у крові пацієнтів спостерігалось через 6 міс. На тлі ЗТТ стабілізація рівня зТ на рівні евгонадних значень у крові чоловіків із ЦД2 спостерігалася і через 9 міс. спостереження (після 4-ї ін'єкції).

Таблиця 3. Концентрація загального тестостерону в крові обстежених 1-ї групи (n=35) у динаміці лікування (M±m)

Термін обстеження	Тестостерон загальний, нмоль/л
Перед початком лікування	8,3±0,5
p ₁	<0,001
Після 2-ї ін'єкції	14,60±0,85
p ₁	<0,001
p ₂	<0,001
Після 3-ї ін'єкції	17,06±0,71
p ₁	>0,05
p ₂	<0,01
Після 4-ї ін'єкції	16,79±0,65
p ₁	>0,05
p ₂	<0,05
Контрольна група (n=82)	20,12±0,83

Примітка: p₁ — порівняно з показником контрольної групи за критерієм Стьюдента, p₂ — порівняно з вихідним показником за критерієм Стьюдента.

Оригінальні дослідження

Отже, середня концентрація Т на тлі проведення протягом 9 міс. ЗТТ ін'єкційним монофіром тестостерону пролонгованої дії зросла вдвічі порівняно з вихідним показником і була в межах евгонадної норми, прийнятої для дорослих чоловіків. Хоча середня концентрація зТ через 9 міс. спостереження в абсолютних цифрах не досягала аналогічного показника контрольної групи, вірогідної різниці між ними не спостерігалось. По закінченні терміну спостереження порівняно з вихідними показниками середній відсоток приросту рівня Т в обстежених становив понад 100%, але мали місце значні індивідуальні коливання даного показника — від 66,0% до 142,2%. Тобто, концентрація Т у крові в окремих пацієнтів із ЦД2 і ТН через 9 міс. після введення препарату тестостерону ундеканоат зросла більше ніж утричі, причому більший приріст вмісту Т спостерігався в пацієнтів із нижчими вихідними рівнями гормону. Середні показники ПСА через 9 міс. після початку терапії тестостероном зростали менше ніж на 10% від вихідних, з $1,48 \pm 0,0,26$ нг/мл до $1,62 \pm 0,20$ нг/мл ($p > 0,05$), різниця була невірогідною. Збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених у динаміці застосування препарату Т було невірогідним: з $32,1 \pm 1,9$ см³ перед початком лікування до $35,7 \pm 1,9$ см³ через 9 міс.

У пацієнтів 2-ї групи, які отримували суміш ефірів тестостерону, середній рівень Т (діапазон коливань — 2,57-9,60 нмоль/л) перед початком лікування був вірогідно нижчим,

Таблиця 4. Концентрація загального тестостерону в крові обстежених 2-ї групи (n=54, M±m)

Термін обстеження	Тестостерон загальний, нмоль/л
Перед початком лікування	$7,78 \pm 0,39$
p_1	<0,001
Через 3 міс.	$11,81 \pm 0,86$
p_1	<0,05
p_2	<0,05
Через 6 міс.	$13,21 \pm 0,91$
p_1	<0,05
p_2	<0,05
Через 9 міс.	$14,23 \pm 0,78$
p_1	<0,05
p_2	<0,05
Контрольна група	$20,12 \pm 0,73$

Примітка: p_1 — порівняно з показником контрольної групи за критерієм Стьюдента, p_2 — порівняно з вихідним показником за критерієм Стьюдента.

ніж аналогічний показник у контрольній групі (табл. 4).

Застосування ЗТТ ін'єкційним препаратом суміші ефірів тестостерону привело до вірогідного збільшення середніх концентрацій зТ протягом періоду спостереження. Так, через 3 міс. після початку ЗТТ середній рівень зТ вірогідно збільшився, через 6 і 9 міс. його рівень також був більшим за вихідні, але вірогідно не відрізнялися від показника через 3 міс. На відміну від групи пацієнтів, які отримували ін'єкції монофіру тестостерону пролонгованої дії (тестостерону ундеканоат), зростання середніх рівнів сироваткового Т у групі, яка отримувала суміш ефірів Т, мало лінійний характер. Індивідуальні показники зТ в обстежених коливалися в межах від 10,6 нмоль/л до 15,1 нмоль/л, що відповідає межах нижньої границі референтних значень здорових чоловіків. Більш виражене підвищення середнього рівня зТ у крові обстежених спостерігали через 6 і 9 міс. спостереження на тлі введення препарату. Ці дані відповідають аналогічним змінам середніх рівнів Т у крові пацієнтів, яким вводили тестостерону ундеканоат, хоча в останній групі отримано більш виражений терапевтичний ефект. По закінченні періоду спостереження відбулося вірогідне зростання середніх показників зТ порівняно з початковими більше ніж на 80%. Середня концентрація зТ у досліджуваній групі через 9 міс. на тлі введення суміші ефірів тестостерону хоча й досягала евгонадних значень для дорослих чоловіків, але була вірогідно нижчою, ніж у контрольній групі. Також виявлено закономірність більшого зростання рівнів Т у крові пацієнтів із нижчими його вихідними концентраціями.

Середні показники ПСА через 9 міс. після початку терапії тестостероном залишалися практично незмінними: $1,22 \pm 0,3$ нг/мл перед початком терапії та $1,24 \pm 0,2$ нг/мл через 9 міс. ($p > 0,1$).

Збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених у динаміці застосування препарату Т було невірогідним: перед початком лікування $28,4 \pm 2,2$ см³ і $31,6 \pm 1,6$ см³ через 9 міс.

Висновки

На підставі отриманих нами даних пропонується проводити визначення концентрації

тестостерону у хворих на ЦД2 чоловіків щорічно. У разі виявлення зниження рівня Т нижче від 8 нмоль/л (дворазово підтверженого) необхідно проводити ЗТТ. За рівнів Т у межах 8,0-12,0 нмоль/л необхідно проведення додаткових лабораторних тестів: визначення рівнів вільного Т, естрадіолу, ССЗГ, а також проведення ретельного клінічного огляду з використанням опитувальників AMS або ADAM і визначення стану статевої функції.

Список використаної літератури

- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.
- Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Nieschlag Eberhard, Behre, Hermann M, Nieschlag Susan (Eds.). 3rd ed., 2010, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- Dohle G, Arver S, Bettocchi C, Jones T, Kliesch S, Punab M. EAU guidelines on male hypogonadism. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2016;26.
- Nieschlag E, Nieschlag S. The medical and cultural history of testosterone and the testes. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. Testosterone: Action, deficiency, substitution. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012;1-14.
- Morgentaler A, Zitzmann M, Traish A, Fox AW, Jones TH, Maggi M, et al. Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jul;91(7):881-96.
- Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Carter EL, Finn JD, et al. EMAS Study Group. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1396-404.
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1508-16.
- Lawrence KL, Stewart F, Larson BM. Approaches to male hypogonadism in primary care. *The Nurse Pract.* 2017;42:32-7.
- Hackett GI, Cole NS, Deshpande AA, Popple MD, David Kennedy D, Wilkinson P, et al. Biochemical hypogonadism in men with type 2 diabetes in primary care practice. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2009; 9(5):226-31.
- Atlantis E, Martin SA, Haren MT, O'Loughlin PD, Taylor AW, Anand-Ivell R, et al. Demographic, physical and lifestyle factors associated with androgen status: the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Aug;71(2):261-72.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):123-35.
- Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asia J Androl.* 2014;16:192-202.
- Dohle GR. EAU Guidelines Panel on male hypogonadism, Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2012: Arnhem, the Netherlands.
- Buvat J. Who would benefit from testosterone therapy? *Newsbulletin ISSM.* 2009;12-8.
- Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male — a clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:259-60.
- Traish AM, Miner RM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med.* 2011;124:578-87.
- Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Hammer M. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol. Metab Syndr.* 2014 Apr 3;6(1):50.
- Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T, Bártfai G, Casanueva FF, Forti G, Keevil B, Giwercman A, Han TS, Slowikowska-Hilczler J, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Antonio L, Tournoy J, Vanderschueren D, Maggi M, Huhtaniemi IT, Wu FCW; EMAS study group. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: Prospective results from the EMAS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Oct;89(4):459-469.
- Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4335-43.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male.* 2009 Mar;12(1):5-12.
- Chueh KS, Huang SP, Lee YC, Wang CJ, Yeh HC, Li WM, et al. The comparison of the aging male symptoms (AMS) scale and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaire to detect androgen deficiency in middle-aged men. *J Androl.* 2012 Sep-Oct;33(5):817-23.
- Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Rodríguez-Navarro R, Queipo-Zaragoza JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol.* 2007 Dec;52(6):1760-7.
- Postel N, Wolf E, Obermeier M. Testosterone deficiency and hypogonadism in aging male patients with chronic disease. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8, Seattle, USA 2012.
- T'Sjoen G, Feyen E, De Kuyper P, Comhaire F, Kaufman JM. Self-referred patients in an aging male clinic: Much more than androgen deficiency alone. *Aging Male.* 2003;6:157-65.
- Boloña ER, Uraga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):20-8.
- Yassin A, Saaad F. Improvement of sexual function in men with late onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med.* 2007 Mar;4(2):497-501.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.

(Надійшло до редакції 28.11.2018 р.)

Диагностика и лечение тестостероновой недостаточности у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа

В.Е. Лучицкий

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

Резюме. Цель — оптимизировать подходы к диагностике и лечению тестостероновой недостаточности у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 147 мужчин, больных СД 2-го типа, в возрасте 28-75 лет. Определяли тестостерон общий (oT), свободный (свТ) и биодоступный (бТ), эстрадиол (E₂), сексстероидсвязывающий глобулин (СССГ), дигидротестостерон (ДГТ), простатспецифический антиген общий (ПСА) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Заместительную терапию препаратами тестостерона проведено 89 пациентам. **Результаты.** Установлено достоверное снижение среднего уровня Т в крови пациентов с СД2 по сравнению с показателем мужчин контрольной группы. Средние

Оригінальні дослідження

уровни ДГТ и СССГ также были снижены по сравнению с контролем. Средние уровни E_2 достоверно не отличались от показателей контрольной группы. На фоне тестостерон-заместительной терапии стабилизация уровня оТ на уровне эугонадных значений произошла через 3 мес. после начала терапии. **Выводы.** Предлагается проводить определение концентрации Т у больных СД2 мужчин ежегодно. В случае выявления снижения уровня Т ниже 8 нмоль/л необходимо проводить ЗТТ. В случаях, когда уровни Т находятся в пределах 8,0-12,0 нмоль/л, необходимо проведение дополнительных лабораторных тестов: определение уровней свТ, эстрадиола, СССГ.

Ключевые слова: тестостерон, мужчина, сахарный диабет 2-го типа, диагностика, лечение.

Diagnosis and treatment of testosterone deficiency in type 2 diabetes mellitus

V.E. Luchitsky

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism. NAMS of Ukraine»

Abstract. The purpose — to optimize approaches to the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in men with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** We examined 147 men

with type 2 diabetes at the age from 28 to 75 years old. The definition of testosterone total (cT), free testosterone (fT), estradiol (E2), sex steroid-binding globulin (CSHG), dihydrotestosterone (DHT), prostate-specific antigen total (PSA) in serum by immune-enzymatic method was performed. Substitution therapy with testosterone preparations was carried out by us to 89 patients. **Results.** Our studies conducted among men with type 2 diabetes have found a decrease in the mean T blood level in patients with type 2 diabetes compared with the control. The mean levels of DHT were lowered compared to control. The average levels of E2 did not differ from those of the control. The average concentration of CSHG was reduced compared to control. On the background of testosterone therapy, stabilization of the level of total testosterone at the level of eugonadal values was observed in men who received testosterone substitution after 3 months of therapy. **Conclusions.** Men with diabetes type 2 need to be checked for testosterone concentration annually. In the case of a decrease in T level below 8 nmol/l it is necessary to conduct substitution therapy. In cases where T levels are within the «gray zone» of 12-8 nmol/l, additional laboratory tests are needed: the determination of free T levels, estradiol, CSHG.

Keywords: testosterone, man, type 2 diabetes mellitus, diagnosis, treatment.

DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.323

Level of the nuclear factor c-Fos in human aldosteroma cells after potassium treatment

O.S. Lukashenia,
N.I. Levchuk

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

Abstract. Potassium ions play an important role in the regulation of steroidogenesis, water-salt balance, apoptosis, proliferation. However, the nuclear phase of the agonist signaling in adrenocorticytes remains poorly understood. **The aim** of the work was to elucidate the effect of potassium on the level of nuclear transcription factor c-Fos in human tumor adrenocortical tissue (aldosteroma). **Methods.** Expression of c-Fos transcription factor in aldosteromas was detected using Western-blot analysis. **Results.** The increase of c-Fos level in human aldosteroma cells at potassium physiological concentration of 3.5 mmol/l compared to medium without potassium was observed. The level of cFos did not change after 8.5 mmol/l K⁺ administration. The possible participation of transcription factor c-Fos in steroidogenic effects of K⁺ is being discussed. **Conclusions.** The results of study suggest that K⁺ can have a direct effect on the expression level of nuclear transcription factor c-Fos in tissues from human aldosteromas.

Keywords: K⁺, human adrenocorticytes, aldosteroma, transcription factors.

Potassium is one of the major regulators of mineral corticoid function in the adrenal cortex. The response to potassium is associated with a rapid increase in aldosterone secretion. On the other hand, K⁺ is known as principal regulator of apoptosis in the adrenal and other tissues [1- 3]. Although K⁺ stimulates an increase in cAMP formation and cAMP-dependent protein kinase A [4], other secondary messengers including protein kinase C (PKC) [5, 6], Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase [7] are also activated by potassium. Stimuli

that involve PKC and Ca²⁺-calmodulin dependent protein kinase also induce members of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) family of serine/threonine kinases [2]. MAPK include c-Jun N-terminal kinase (JNK), p42/p44 ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) and p38 kinase. These serine/threonine kinases activate downstream transcription factors, which in turn induce expression of target genes. The transcription factors c-Jun, c-Fos, NF-kB were stimulated by K⁺ in different types of cells [8, 9, 10]. Effects of K⁺ differ in normal and tumor adrenocortical tissues. It was shown that the adrenal tumor tissue is less sensitive to proapoptotic action of potassium [1].

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

Оригінальні дослідження

The aim of this work was to elucidate the effect of potassium in the human tumor adrenocortical tissue on the level of MAPK-dependent transcription factor cFos.

Materials and methods

Material. All the salts were provided by Merck (Germany); Tween 20 - by Ferak (Germany); HEPES, BSA (V fraction, content of lipids less than 0.1%) - by Serva (Germany). Lysis buffer, primary and secondary antibodies for c-Fos, β -actin by Cell Signaling Technology and Sigma (USA). The rest of reagents were obtained from local suppliers.

Tissue. The study was approved by the Institute's Ethics Committee. Effects of potassium ion were studied in tumor tissue (aldosteromas) of the human adrenal cortex.

Conditions of incubation. The adrenal tumor tissue was placed on ice, trimmed from fat and connecting tissue and cut into slices. Slices were incubated during 30 min at 37 °C in 1 ml of Krebs-Ringer phosphate buffer (pH 7.6) containing 2 mmol/l CaCl_2 , 20 mmol/l HEPES, 2 mg/ml BSA and 0-8,5 mmol/l KCl. At the end of incubation tubes were cooled.

Western blotting. The tissue was homogenized in 200 μ l of the lysis buffer containing a cocktail of protease and phosphatase inhibitors, homogenate were centrifuged for 15 min at 15,000 g and stored at -60 °C until use. Protein concentration was determined according to Bradford [11]. Protein samples were boiled in the sample buffer (100 mmol/l Tris-HCl, 4% sodium dodecyl sulfate, 0.2% bromophenol blue, 20% glycerol, 10% dithiothreitol) and separated by SDS-PAGE 9% gels [12]. 30 μ g of protein were applied per each lane. Proteins were transferred onto nitrocellulose membranes Hybond-C (Amersham Life Science, UK) by semidry blotting. Membranes were blocked with Tris-buffered saline/0.1% Tween 20 containing 5% nonfat dry milk and incubated with primary antibodies for 1 h at RT. After washing three times with Tris-buffered saline/0.1% Tween 20, the blots were incubated with horseradish peroxidase-conjugated species-specific secondary antibody for 1 h at room temperature and then were again washed three times. Complexes were visualized using the ECL reagents (Amersham Life Science, UK). As loading control β -actin was used. X-ray films were photographed by a digital video

camera, scanned using «Gel Pro Analyzer» v. 4.0 software.

Statistics. All data were expressed as a mean \pm M. Differences between groups were examined for statistical significance using Student's t-test. $P < 0.05$ denoted the presence of a statistically significant difference.

Results and discussion

Activity of MAPK and its downstream transcription factors was associated with apoptotic or proliferative processes [13]. In addition it was suggested that this cascade kinases participate in the gluco- and mineralocorticoids biosynthesis regulation [14, 15]. c-Fos is one of the main transcription factor activated by MAPK. To study the effect of K^+ on transcription factor c-Fos expression and activation, Western blotting of the proteins from tissue of the human adrenal cortex tumor (aldosteroma) incubated at different potassium concentrations was performed. The decrease of K^+ concentration in incubation medium from basal, physiological 3.5 mmol/l to 0 causes 1.3-fold decrease of c-Fos quantity (Fig. 1, 2). Rise of potassium content to 8.5 mmol/l - the concentration that stimulates steroidogenesis under normal conditions - did not change the c-Fos level after 30 min of incubation (Fig. 1, 2).

There are no reports in the literature on changes in the level of the nuclear transcription factors under the influence of potassium ions on the adrenocortical tissue. However, the participation of the c-Jun factor in the potassium effect implementation was shown on cerebral neurons. Potassium increased the level of c-Jun protein in the cells and also accelerated the formation of the transcription factor AP-1 as a homodimer com-

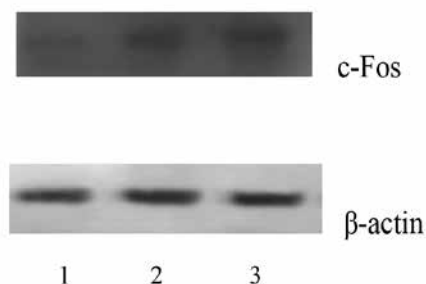


Fig. 1. Representative Western-blot analysis of c-Fos, β -actin in adrenocortical tumors after K^+ administration. One case of 3 studied is exemplified. 1 — medium without KCl, 2-3.5 mmol/l KCl, 3-8.5 mmol/l KCl.

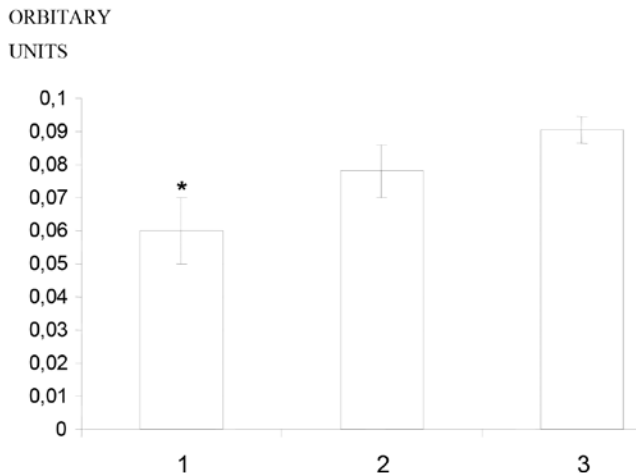


Fig. 2. Effects of K⁺ on c-Fos level in adrenocortical tumor tissue (densitometric measurements) (M±m n=3). 1 — medium without KCl, 2-3.5 mmol/l KCl, 3-8.5 mmol/l KCl. * — p<0.05 in comparison with 3.5 mmol/l KCl, t-test.

plex c-Jun, or heterodimer c-Jun/JunB. The level of two AP-1 transcriptional targets (Bim and FasL) was also increased [16].

Using the Western blotting method a translocation of protein kinase C (PKC) α from cytosol to membranes was showed after adrenal tissue preincubation in the medium with increased K⁺ content (8.5 mmol/l). The translocation means an activation of the enzyme. After incubation of slices in a medium without potassium, the activity of PKC in the microsomes decreases, compared to the activity at the physiological concentration of potassium ions (3.5 mmol/l). [1]. On the other hand, PKC is a regulator of transcription factor AP-1 which play the role on steroidogenesis regulation and c-Fos is a member of the activator protein-1 (AP-1) family of transcription factors.

Thus, a decrease in the expression of transcription factor c-Fos in the potassium ions free incubation medium may indicate the involvement of c-Fos in the inhibitory mechanisms of aldosterone synthesis in adrenocorticoocytes with potassium concentrations below physiological parameters.

It was shown that the rise of K⁺ concentration to 5.5-11 mmol/l caused intensification of DNA laddering in conventionally normal human adrenal tissue. On the contrary, the high K⁺ concentration (elevated) decreases the intensity of DNA laddering in tumor tissues [1]. We can conclude that MAPK/c-Fos activation does not represent the mechanisms responsible for such difference.

The results presented here demonstrate that K⁺ can have a direct effect on the expression level of nuclear transcription factor c-Fos in the human aldosteroma tissues. This is evidence for involving MAPK to mediate K⁺ effects in adrenocorticoocytes. However, the mechanisms of c-Fos-cellular signaling remain unclear. Therefore, further studies should be performed to identify c-Fos target genes in the human adrenal cortex.

Conclusions

The results of study suggest that K⁺ can have a direct effect on the expression level of nuclear transcription factor c-Fos in tissues from human aldosteromas.

References

1. Пушкаръов ВМ. Біохімічні механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз іонами калію. Автореф. дис. ... доктора біол. наук: Київ, 2005:34 с. (Pushkarev VM. Biochemical mechanisms of steroidogenesis regulation in the adrenal cortex by potassium ions. Avtoref. dys. ... doktora biol. nauk: Kyiv, 2005:34 p.).
2. Zhu J, Zang S, Chen X, Jiang L, Gu A, Cheng J, et al. Involvement of the delayed rectifier outward potassium channel Kv2.1 in methamphetamine-induced neuronal apoptosis via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Appl Toxicol.* 2018 May;38(5):696-704.
3. Ali BH, Za'abi MA, Karaca T, Suleimani YA, Balushi KA, Manoj P, et al. Potassium bromate-induced kidney damage in rats and the effect of gum acacia thereon. *Am J Transl Res.* 2018 Jan;10(1):126-37.
4. Hyatt PJ, Tait JF, Tait SA. The mechanism of the effect of K⁺ on the steroidogenesis of rat zona glomerulosa cells of the adrenal cortex: role of cyclic AMP. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1986 Feb;227(1246):21-42.
5. Betancourt-Calle S, Jung EM, White S, Ray S, Zheng X, Calle RA, et al. Elevated K⁽⁺⁾ induces myristoylated alanine-rich C-kinase substrate phosphorylation and phospholipase D activation in glomerulosa cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2001 Nov;184(1-2):65-76.
6. Pushkarev VM, Mikosha AS. The participation of cAMP and protein kinase C in the regulation of aldosterone biosynthesis by potassium. *Biomed Sci.* 1991 Feb;2(2):135-9.
7. Ganguly A, Chiou S, Fineberg NS, Davis JS. Greater importance of Ca⁽²⁺⁾-calmodulin in maintenance of ang II- and K⁽⁺⁾-mediated aldosterone secretion: lesser role of protein kinase C. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992 Jan;182(1):254-61.
8. Jiang KW, Yu ZS, Shui QX, Xia ZZ. Activation of ATP-sensitive potassium channels prevents the cleavage of cytosolic mu-calpain and abrogates the elevation of nuclear c-Fos and c-Jun expressions after hypoxic-ischemia in neonatal rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005 Jan;133(1):87-94.
9. Panguluri SK, Tur J, Chapalamadugu KC, Katnik C, Cuevas J, Tipparaju SM. MicroRNA-301a mediated regulation of Kv4.2 in diabetes: identification of key modulators. *PLoS One.* 2013 Apr;8(4):e60545.
10. Kwak Y, Han J, Rhyu MR, Nam TS, Leem JW, Lee BH. Different spatial expressions of c-Fos in the nucleus of the solitary tract following taste stimulation with sodium, potassium, and ammonium ions in rats. *J Neurosci Res.* 2015 Feb;93(2):340-9.
11. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976 May;72:248-54.
12. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970 Aug;227:680-5.

Оригінальні дослідження

13. Roskoski RJr. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacol Res.* 2012 Aug;66(2):105-43.
14. Otis M, Gallo-Payet N. Role of MAPKs in angiotensin II-induced steroidogenesis in rat glomerulosa cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2007 Jan;265-266:126-30.
15. Vargas VE, Kaushal KM, Monau TR, Myers DA, Ducsay CA. Extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) signaling pathway plays a role in cortisol secretion in the long-term hypoxic ovine fetal adrenal near term. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013 Apr;304(8): R636-43.
16. Ma C, Ying C, Yuan Z, Song B, Li D, Liu Y, et al. dp5/HRK is a c-Jun target gene and required for apoptosis induced by potassium deprivation in cerebellar granule neurons. *J Biol Chem.* 2007 Oct;282(42):30901-9.
17. *J Biol Chem.* 2007 Oct;282(42):30901-9.

(Надійшла до редакції 12.11.2018 р.)

Уровень ядерного фактора c-Fos в клетках альдостеромы человека под влиянием калия

О.С. Лукашениа, Н.И. Левчук

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

Резюме. Ионы калия играют важную роль в регуляции стероидогенеза, водно-солевого баланса, апоптоза, пролиферации. Однако ядерный этап переноса сигнала агониста в адренкортикоцитах остается малоизученным. **Целью работы** было определение действия ионов калия на уровень ядерного фактора транскрипции c-Fos в опухолях коры надпочечников (альдостеромах) человека. **Методы.** Экспрессию фактора транскрипции c-Fos определяли в альдостеромах с помощью вестерн-блот анализа. **Результаты.** При физиологической концентрации ионов калия 3,5 ммоль/л наблюдалось увеличение уровня фактора c-Fos в клетках альдостеромы человека по сравнению с таковым в инкубационной среде без калия. При воздействии 8,5 ммоль/л ионов калия уровень c-Fos не изменялся. Обсуждается возможное участие транскрипцион-

ного фактора c-Fos в стероидогенных эффектах K⁺. **Вывод.** Показано, что K⁺ может непосредственно влиять на уровень экспрессии ядерного транскрипционного фактора c-Fos в ткани альдостером человека.

Ключевые слова: ионы калия, адренкортикоциты человека, альдостерома, факторы транскрипции.

Рівень ядерного чинника c-Fos у клітинах альдостероми людини під впливом калію

О.С. Лукашениа, Н.И. Левчук

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

Резюме. Іони калію відіграють важливу роль у регуляції стероїдогенезу, водно-солевого балансу, апоптозу, проліферації. Проте ядерний етап перенесення сигналу агоніста в адренкортикоцитах залишається мало вивченим. **Метою роботи** було визначення дії іонів калію на рівень ядерного чинника транскрипції c-Fos у пухлинах кори надниркових залоз (альдостеромах) людини. **Методи.** Експресію чинника транскрипції c-Fos визначали в альдостеромах за допомогою вестерн-блот аналізу. **Результати.** За фізіологічної концентрації іонів калію 3,5 ммоль/л спостерігалось збільшення рівня чинника c-Fos у клітинах альдостероми людини порівняно з таким в інкубаційному середовищі без калію. Під дією 8,5 ммоль/л іонів калію рівень cFos не змінювався. Обговорюється можлива участь транскрипційного чинника c-Fos у стероїдогенних ефектах K⁺. **Висновок.** Показано, що K⁺ може безпосередньо впливати на рівень експресії ядерного транскрипційного чинника c-Fos у тканині альдостером людини.

Ключові слова: іони калію, адренкортикоцити людини, альдостерома, чинники транскрипції.

DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.327

Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за 1996-2017 роки

І.П. Пастер,
О.Я. Гирявенко

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

Резюме. Мета — провести бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за 1996-2017 роки. **Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження стали всі номери Журналу за 1996-2017 роки, а предметом дослідження — заголовки рубрик і наукових публікацій, а також (вибірково) наукові публікації або реферати до них. Методи дослідження — відбір, бібліографічна характеристика, групування та системний контент-аналіз наукових публікацій у Журналі. Контент-аналіз, або кількісний аналіз документів полягає в переведенні масової текстової інформації в кількісні показники. **Результати.** У Журналі опубліковано 807 наукових праць протягом 1996-2017 років. Найбільша кількість публікацій припадає на 2012 (54 записи) та 2013 (50 записів) роки. Переважну частину публікацій становлять оригінальні дослідження (66,5% від загальної кількості). Співвідношення між публікаціями оригінальних експериментальних і клінічних досліджень становить 1:3. Найбільшу кількість публікацій за клінічною тематикою присвячено цукровому діабету (49,5% від загальної кількості) та патології щитоподібної залози (24,4%). Співвідношення між публікаціями з питань діагностики та лікування становить 1:3. Найбільшу кількість публікацій за експериментальною тематикою присвячено щитоподібній (22,8% від загальної кількості), підшлунковій (22,8%) і наднирковим (25,4%) залозам. **Висновки.** Останніми декількома роками рівень публікацій залишається стабільним. Необхідна розробка комплексної програми з підвищення цитування публікацій та отримання імпаکت-чинника.

Ключові слова: журнал «Ендокринологія», наукові публікації, бібліометричний аналіз.

Державну установу «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) було створено згідно з Постановою Кабінету Міністрів Украї-

ни № 1244 від 12.12.1964 року (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 40 від 18.01.1965 року). Наразі Інститут є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям із захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією. Інститут є

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

Оригінальні дослідження

провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій з фаху «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації, виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт.

Також Інститут є засновником науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія» (далі — Журнал), який функціонує з квітня 1996 року та внесений до Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки). У Журналі публікуються оригінальні статті, огляди, лекції, короткі повідомлення та інші матеріали з фундаментальних і прикладних проблем ендокринології. Кожна стаття або повідомлення супроводжуються анотацією українською, англійською та російською мовами. Повні версії Журналу можна переглянути на офіційному сайті Інституту (www.iem.net.ua/for-specialists/magazine/) або на офіційній сторінці журналу (www.endokrynologia.kiev.ua) [1, 2].

Журнал індексується в міжнародній наукометричній базі даних «Index Copernicus International», базі даних «Directory of Research Journal Indexing», повнотекстовій базі даних наукових журналів відкритого доступу «Open Academic Journals Index», базі даних «Journals Master List», загальнодержавній реферативній базі даних «Україніка наукова» та базі даних українського реферативного журналу «Джерело». Журнал внесено до реєстру Міжнародного центру періодичних видань (Париж, Франція) під числовим кодом міжнародної ідентифікації ISSN1680-1466.

Тематичні проблеми Журналу: експериментальні та клінічні проблеми ендокринології та метаболізму (діабетологія, тиреоїдологія, патогенез, профілактика, діагностика, терапевтичне та хірургічне лікування, епідеміологія ендокринних захворювань та їх ускладнення, статева патологія, гінекологія тощо). Періодичність виходу номерів Журналу — 4 рази на рік; об'єм — до 12 звичайних друкованих аркушів та 24 опублікованих сторінок; наклад — 4000 примірників.

Членами редакційної колегії Журналу є Тронько М.Д. (головний редактор), Кваченюк А.М. і Соколова Л.К. (заступники головного редактора з клінічної ендокринології), Микоша О.С. (заступник головного редактора з експериментальної ендокринології), Гирявенко О.Я. (відповідальний секретар), Богда-

нова Т.І., Большова О.В., Гульчій М.В., Зубкова С.Т., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полтораєв В.В., Пушкарєв В.М. і Резніков О.Г.

До редакційної ради Журналу входять 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), Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Томас Дж. (Велика Британія), Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація) і Ямашіта С. (Японія).

Мета дослідження — бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за період з 1996 по 2017 роки.

Матеріали та методи

Метод дослідження — відбір, бібліографічна характеристика, групування та системний контент-аналіз наукових публікацій у Журналі. Контент-аналіз, або кількісний аналіз документів полягає в переведенні масової текстової інформації в кількісні показники.

Об'єктом дослідження стали всі номери Журналу за 1996-2017 роки, а предметом дослідження — заголовки рубрик і наукових публікацій, а також (вибірково) наукові публікації або реферати до них.

До аналізу включено основні рубрики Журналу «Оригінальні дослідження», «Короткі повідомлення», «Огляди» і «Лекції», а також допоміжні рубрики «Актуальна інформація», «Випадки з практики», «Дискусії», «Діагностика та лікування», «Для практичного лікаря», «З фахових видань», «Замітки з практики», «Інформаційні матеріали», «Інформація про наукові зібрання», «Історія ендокринології», «Клінічні спостереження», «Клінічні випадки», «Новини світової ендокринології», «Освітній досвід», «Практикуючому лікарю», «Проблеми викладання ендокринології» та «Суміжні фахівці — ендокринологам». Усі допоміжні рубрики об'єднано в групу «Інші публікації».

З аналізу включено інші допоміжні рубрики, зокрема «Новини», «Рецензії», «Хроніка», «Ювілеї» тощо, які не містили достатньої наукової інформації.

Статистичну обробку результатів здійснювали за стандартними методами варіаційної статистики. Показники наведено як середнє арифметичне \pm статистична похибка середнього арифметичного ($M \pm m$) і медіана (Me).

Результати та їх обговорення

За 22 роки видання Журналу в ньому розміщено 807 наукових публікацій. Аналіз розподілу публікацій за роками показав, що в період 1996-2000 роки їх кількість не перевищувала 38 одиниць на рік ($M \pm m = 33,2 \pm 1,8$; $Me = 34,0$; $n = 5$), у період 2001-2005 роки цей показник дещо зріс і коливався від 30 до 41 одиниці на рік ($35,4 \pm 2,3$; $38,0$; 5), у період 2006-2011 роки — від 24 до 38 одиниць на рік ($30,8 \pm 2,1$; $31,5$; 6) і в період 2012-2017 роки — від 46 до 54 одиниць на рік ($46,5 \pm 2,6$; $47,0$; 6) (рис. 1). Останніми шістьма роками значне зростання пояснюється збільшенням вдвічі кількості номерів на рік (4 замість 2) і зміною формату журналу.

За аналізований період публікації в Журналі було представлено оригінальними статтями, оглядами та лекціями, короткими повідомленнями, а також іншими науковими працями. Співвідношення різних видів публікацій змінювалося з часом (табл. 1). Так, частка оригінальних статей спочатку зросла від 59,6% 1996-2000 роками до 74,6% 2006-2011 роками, після чого дещо знизилася до 68,8%. За період аналізу відповідні показники зросли для оглядів/лекцій (з 19,3% до 25,8%) і для інших наукових праць (з 4,2% до 5,4%). Щодо коротких повідомлень, то їх частка постійно знижувалася, а з 2012 року публікацію було призупинено. Частки оглядів/лекцій та інших публікацій зросли, натомість ця динаміка не є стабільною та суттєвою.

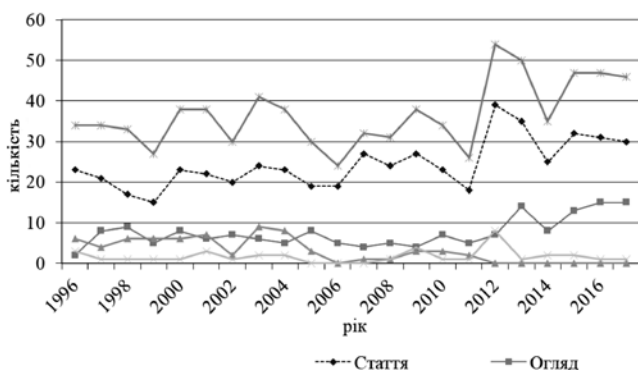


Рис. Розподіл публікацій по роках.

Серед оригінальних статей постійно зростає частка публікацій із клінічної тематики: якщо 1996-2000 роками вона становила 62,6%, то 2012-2017 роками збільшилася до 83,3%. Серед коротких повідомлень зросла частка публікацій з експериментальної тематики з 32,1% 2006-2011 роками до 60,0% 2006-2011 роками.

За результатами кількісного аналізу з'ясовано, що майже половина всіх публікацій у Журналі за клінічними напрямками (316 одиниць, 49,5% від загальної кількості) стосується проблем цукрового діабету (насамперед 2-го типу) і понад третину з них — безпосередньо методів лікування (табл. 2). На другому місці за кількістю (156 одиниць, 24,4% від загальної кількості) публікації з проблем захворювань щитоподібної залози з рівномірним розподілом на злоякісну та доброякісну патологію. Що стосується патології росту, обміну речовин, надниркових і статевих залоз, то загальна кількість публікацій склала 55 одиниць (8,6% від загальної кількості), а основна увага приділялася питанням лікування. У цілому безпосередньо питання діагностики винесено в заголовки 11,3% публікацій, а питання терапії — 31,0%.

Серед публікацій за експериментальними напрямками майже однакові частки (по чверті від загальної кількості) становлять публікації з ре-

Таблиця 1. Розподіл публікацій за видами

№ п/п	Вид публікації	Дата публікації				Разом
		1996-2000	2001-2005	2006-2011	2012-2017	
1	Оригінальне дослідження, в тому числі:	99 (59,6%)	108 (61,0%)	138 (74,6%)	192 (68,8%)	537 (66,5%)
1.1	експериментальне	37	29	41	32	139
1.2	клінічне	62	79	97	160	398
3	Огляд і лекція	32 (19,3%)	32 (18,1%)	30 (16,2%)	72 (25,8%)	166 (20,6%)
4	Коротке повідомлення, в тому числі:	28 (16,9%)	29 (16,4%)	10 (5,4%)	0 (0,0%)	67 (8,3%)
4.1	експериментальне	9	6	6	0	21
4.2	клінічне	19	23	4	0	46
5	Інше	7 (4,2%)	8 (4,5%)	7 (3,8%)	15 (5,4%)	37 (4,6%)
6	Разом	166 (100,0%)	177 (100,0%)	185 (100,0%)	279 (100,0%)	807 (100,0%)

Примітка: відсотки вказано від загальної кількості публікацій за кожний період і за весь час.

Оригінальні дослідження

зультатами досліджень, які стосуються щитоподібної, підшлункової або надниркових залоз (табл. 3).

У 262 публікаціях зазначено по 1 автору, в 163 публікаціях — по 2, в 138 публікаціях — по 3, в 118 публікаціях — по 4, в 52 публікаціях — по 5 і в 74 публікаціях — по 6 і більше. Тобто, понад половину публікацій (52,7% від загальної кількості) написано одним або двома співавторами.

Крім співробітників Інституту, авторами 153 публікацій зазначено співробітників 131 установи або організації, 15 з яких мали по-

Таблиця 2. Розподіл публікацій за клінічними напрямками

№ п/п	Об'єкт публікації	Кількість публікацій	у тому числі	
			діагностика	лікування
1	Цукровий діабет, у тому числі:	316 (49,5%)	24 (7,6%)	111 (35,1%)
1.1	1-го типу	82	5 (6,1%)	34 (41,5%)
1.2	2-го типу	124	6 (4,8%)	39 (31,5%)
2	Патологія щитоподібної залози, в тому числі:	156 (24,4%)	26 (16,7%)	59 (37,8%)
2.1	злякисна	61	7 (11,5%)	26 (42,6%)
2.2	доброякісна	64	12 (18,8%)	22 (34,4%)
3	Патологія надниркових залоз	21 (3,3%)	4 (19,0%)	7 (33,3%)
4	Патологія статевих залоз	20 (3,1%)	1 (5,0%)	6 (30,0%)
5	Патологія росту	9 (1,4%)	2 (22,2%)	4 (44,4%)
6	Патологія обміну речовин	5 (0,8%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)
7	Інша патологія	43 (6,7%)	14 (32,6%)	9 (20,9%)
8	Інше	69 (10,8%)	-	-
9	Разом	639 (100,0%)	72 (11,3%)	198 (31,0%)

Примітка: в колонці «Кількість публікацій» відсотки вказано від загальної кількості публікацій, у колонках «діагностика» та «лікування» — від кількості публікацій із певної патології.

Таблиця 3. Розподіл публікацій за експериментальними напрямками

№ п/п	Об'єкт публікації	Оригінальні дослідження	Короткі повідомлення	Загальна кількість
1	Щитоподібна залоза	31 (22,1%)	6 (27,4%)	37 (22,8%)
2	Підшлункова залоза	34 (24,3%)	3 (13,6%)	37 (22,8%)
3	Надниркові залози	34 (24,3%)	7 (31,8%)	41 (25,4%)
4	Статеві залози	16 (11,4%)	3 (13,6%)	19 (11,7%)
5	Інше	25 (17,9%)	3 (13,6%)	28 (17,3%)
6	Разом	140 (100,0%)	22 (100,0%)	162 (100,0%)

Примітка: відсотки вказано від загальної кількості кожного виду публікацій.

над 10 публікацій у Журналі (табл. 4). Менше публікацій подано співробітниками Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (8 публікацій), Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Тернопільського державного медич-

Таблиця 4. Активність Інституту та інших установ за публікаціями у Журналі

№ п/п	Установа	Загальна У тому числі, самостійних	
1	ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків	58	41
2	Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ	48	35
3	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ	24	15
4	Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків	17	7
5	Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман	16	13
6	Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ	15	10
7	ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ	14	9
8	Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків	13	12
9	Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ	12	2
10	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів	12	10
11	ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ	12	2
12	ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків	11	10
13	ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України», Чернівці	10	7
14	ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ	10	5
15	Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ	10	9
	Всього	282	187
	ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ	482	380

ного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру МОЗ України, ДУ «Національний інститут раку НАМН України» (по 7 публікацій), ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (6 публікацій), Київський національний університет імені Тараса Шевченка і ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (по 5 публікацій). Ще 9 установ або організацій мають по 4 публікації, 10 – по 3, 25 – по 2 і 64 – по 1.

Слід відзначити, що авторами публікацій були також співробітники 22 зарубіжних установ, зокрема National Cancer Institute (Rockville, MD20852, USA), National Institute for Public Health and the Environment (3720 VA Bilthoven, Netherlands) (по 3 публікації); Columbia University (New York, NY10032, USA), Federal University of São Paulo (São Paulo, Brazil), Philipps University (Marburg, Germany), University of North Carolina at Charlotte (North Carolina, Charlotte, USA), Региональный диагностический центр (Алматы, Республика Казахстан) (по 2 публікації); Bath University (BA1 1RL, UK), European Centre for Ecology and Health Protection, World Health Organization (Rome, Italy), European Centre for Environmental Health, World Health Organization (Copenhagen, Denmark), Hoechst A.G. (Frankfurt-on-Main, Germany), Institute of Parasitology and Biomedicine (Granada, Spain), Johannes Gutenberg University (55101 Mainz, Germany), Karolinska University Hospital (Huddinge, SE-14186 Stockholm, Sweden), Romanian Telemedicine Center (70208 Bucharest, Romania), University of Georgia (Athens, Georgia 30602-7273, USA), University School of Medical Sciences (Poznan, Poland), Інститут вуха, горла, носа, Центр щитовидної залози, «Проект Чорнобиль» (Нью-Йорк, США), Інститут діабета університета Улм (89081 Улм, Німеччина), Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану (Кишинев, Молдова), НИИ клинической медицины им. М.А. Топчибашева (Баку, Азербайджан), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ Республики Узбекистан (Ташкент, Республіка Узбекистан) (по 1 публікації).

Співробітники Інституту були авторами 482 публікацій, з яких 102 написано в співавторстві зі співробітниками інших наукових установ. Двадцять співробітників Інституту були авторами або співавторами у понід 16 публікаціях (табл. 5). Шістнадцять осіб і надалі продовжують працювати в Інституті.

Цікаво, що «рекорд» за кількістю авторів (5154 особи) зафіксовано для дослідницької статті, в якій викладено результати спроби точнішої оцінки розміру елементарної частинки – бозона Хіггса з використанням великого адронного колайдера в лабораторії фізики частин Європейської організації ядерних досліджень поблизу Женеви (Швейцарія) [3]. Загальний об'єм статті становить 33 сторінки, з яких перші 8,5 описують саме дослідження та містять 40 посилань, ще на 15,5 сторінках перераховано авторів і на 9 сторінках – їх установи.

Крім вказаних наукових публікацій, у періодичних номерах Журналу було розміщено:

- 1) матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (м. Харків, 17-19 листопада 1999 року) – 1999, Т. 4, № 2, С. 189-304;
- 2) матеріали I науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 95-річчю з дня народження акад. В.П. Комісаренка (м. Київ, 30-31 січня 2002 року) – 2002, Т. 7, № 1, С. 101-149;
- 3) рішення Пленуму Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 27 травня 2005 року) – 2005, Т. 10, № 2, С. 256-258;
- 4) матеріали науково-практичної конференції «20 років після Чорнобильської катастрофи» (м. Київ, 16 березня 2006 року) – 2006, Т. 11, № 1, С. 80-141;
- 5) тези науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики та лікування дитячої ендокринної патології» (м. Київ, 8-9 червня 2006 року) – 2006, Т. 11, № 2, С. 249-270;
- 6) тези науково-практичної конференції «Актуальні Проблеми тиреоїдології» (м. Київ, 14-15 жовтня 2010 року) – 2010, Т. 15, № 2, С. 313-355;
- 7) тези конференції молодих вчених Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ, 17 лютого 2011 року) – 2011, Т. 16, № 1, С. 114-355;
- 8) матеріали науково-практичної конференції

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Активність співробітників Інституту за публікаціями у Журналі

№ п/п	Співробітник	Оригінальні статті	Огляди та лекції	Короткі повідомлення	Інші публікації	Загальна кількість	у тому числі, самостійних
1	Тронько М.Д.	47	27	7	4	80	4
2	Ковзун О.І.	28	4	4	0	36	1
3	Коваленко А.Є.	17	10	2	1	30	0
4	Пушкарьов В.М.	16	5	4	3	28	5
5	Єфімов А.С.	16	6	3	1	26	1
6	Пастер І.П.	8	14	4	0	26	7
7	Кравченко В.І.	23	2	0	0	25	0
8	Рибаков С.Й.	10	11	3	1	25	10
9	Большова О.В.	8	8	3	2	21	0
10	Корпачов В.В.	14	5	1	1	21	1
11	Богданова Т.І.	19	1	0	0	20	1
12	Зубкова С.Т.	19	0	1	0	20	0
13	Кваченюк А.М.	13	5	0	0	18	3
14	Маньковский Б.М.	12	4	0	2	18	2
15	Мікоша О.С.	14	1	3	0	18	0
16	Соколова Л.К.	9	7	1	1	18	4
17	Ткач С.М.	16	1	0	1	18	9
18	Корпачова-Зінич О.В.	14	2	0	1	17	1
19	Воскобойник Л.Г.	15	1	0	0	16	7
20	Олійник В.А.	11	3	0	2	16	2

«Новітні технології в діагностиці, профілактиці та лікуванні найбільш поширених ендокринних захворювань» (м. Львів, 25-26 жовтня 2012 року) — 2012, Т. 17, № 4, С. 5-9;

- 9) тези конференції молодих учених ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Львів, 25 квітня 2013 року) — 2013, Т. 18, № 3, С. 84-89.

В окремих номерах Журналу розміщено:

- 1) матеріали VI з'їзду ендокринологів України (до 10-річчя незалежності України) (м. Київ, 23-25 травня 2001 року) — 2001, Т. 6, додаток;
- 2) матеріали VII з'їзду ендокринологів України (до 100-річчя від дня народження В.П. Комісаренка) (м. Київ, 15-18 травня 2007 року) — 2007, Т. 12, додаток;
- 3) матеріали I конгресу Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 21-23 квітня 2010 року) — 2010, Т. 15, додаток;
- 4) матеріали II конгресу Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 18-19 квітня 2012 року) — 2012, Т. 17, № 1, додаток 1;
- 5) тези VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 20-22 жовтня 2014 року) — 2014, Т. 19, № 4.

З 2012 року як додаток до першого номера Журналу видається «Довідник основних по-

казників діяльності ендокринологічної служби України» за попередній рік.

Отже, протягом останніх 22 років у Журналі опубліковано 807 наукових праць, що свідчить про високий науковий рівень видання.

На жаль, на даний момент широко застосовується оцінка наукового доробку співробітника, колективу або організації за кількістю опублікованих статей, монографій, підручників, отриманих патентів тощо [4]. Тому і наукова діяльність зводиться до написання якомога більшої кількості рукописів за рахунок зниження якості, що надто легко зробити в умовах формального рецензування редакціями спеціалізованих видань.

Також у процесі участі в різного роду конкурсних відборах (на вакантну посаду, проектів наукових досліджень тощо) серед іншого для кожного виконавця необхідно вказати кількість статей у виданнях, що входять до наукометричних баз даних, що свідчить про спробу залучення наукометричних методів до процесу конкурсного відбору [4].

Наукометричні бази даних — це бібліографічні та реферативні бази даних з інструментами для відстеження цитованості статей, опублікованих у наукових виданнях [5]. Їх було розроблено для об'єктивної оцінки ефективності наукової діяльності та її перспективних напрямків

за кількістю посилань на її результати в різних видах наукової продукції [4].

Найбільш авторитетними та повними є бази даних Web of Science Core Collection від корпорації Thomson Reuters і Scopus від видавничої корпорації Elsevier.

Показником цитування наукових журналів, що визначає їхню інформаційну значущість, є імпаکت-чинник [6]. Імпакт-чинник журналу — один із формальних критеріїв, за яким можна порівнювати важливість наукових результатів, отриманих у суміжних галузях знань. Імпакт-чинник журналу часто використовують для оцінки впливовості журналу в певній галузі [7]. Класичний імпакт-чинник обчислюється за трирічний період як усереднене співвідношення кількості цитувань статей у журналі протягом поточного року до загальної кількості статей, надрукованих у цьому журналі за два попередні роки.

Наукометричний апарат Web of Science Core Collection, який є найбільш повною базою цитувань з 1900 року по теперішній час і містить відомості про понад один мільярд бібліографічних посилань, отриманих внаслідок аналізу авторитетних рецензованих журналів, книжок і матеріалів конференцій, дозволяє розрахувати імпакт-чинник журналу за трирічний період [8].

Наукометричний апарат Scopus забезпечує отримання показників цитованості наукових праць у виданнях, опублікованих після 1996 року, зокрема показника SCImago Journal Rank (SJR) як співвідношення кількості цитувань публікацій журналу впродовж поточного року до кількості публікацій, надрукованих у журналі за три попередні роки [9]. У підрахунку SJR враховують не лише кількісні характеристики — загальну кількість цитувань, а й якісні — розподіл цитувань по роках і авторитетність джерел цитувань [7].

На жаль, доступ до порталів Web of Science і Scopus можливий лише за наявності передплати [7]. Водночас науковцям, аби дізнатися загальну кількість проіндексованих публікацій, загальну кількість цитувань, h-індекс та деякі інші показники, досить скористатися безкоштовним Scopus preview за адресою: <http://www.scopus.com/search/form/authorFreeLookup.url> [10].

На відміну від комерційних наукових бібліографічних баз Web of Science Core Collection і Scopus, існує також пошукова система Google

Scholar із вільним доступом, яка індексує повний текст наукових публікацій усіх форматів і дисциплін, включає в себе більшість рецензованих журналів найбільших наукових видавництв Європи й Америки [6]. Google Scholar надає доступ до анотацій статей, в яких розглядається процитована стаття, що забезпечує індекс цитованості. На жаль, цією базою індексуються й документи, що не пройшли належної експертної оцінки.

Натомість наявність статті в одній із міжнародних баз ще не є підтвердженням її якості, важливими є ті кількісні показники, які цими системами розраховуються для кожної статті/автора/організації. На сучасному етапі розвитку науки велику увагу приділяють рейтинговій оцінці журналів, яка відображає якість статей, індекс цитування та інші індикатори наукової публікації. Тому кожне видання вимагає моніторингу та критичного наукометричного аналізу.

В базах даних Scopus і Web of Science Core Collection представлено 2 українських наукових журналів медико-біологічного профілю: «Цитология и генетика» (засновник — Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України, журнал перекладається на англійську мову та перевидається в США видавництвом «Allerton Press, Inc.» під назвою «Cytology and Genetics», імпакт-чинник — 0,324) і «Нейрофізіологія» (засновник — Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, журнал видається в США видавництвом «Kluwer Academic/Plenum Publishers» під назвою «Neurophysiology», імпакт-чинник — 0,207) [11-14]. Для порівняння — 2016 року за даними систематичного й об'єктивного засобу оцінки та порівняння провідних світових наукових журналів «InCites™ Journal Citation Reports®», який випускає компанія «Thomson Reuters» (раніше «Institute for Scientific Information», США), першу трійку журналів медико-біологічного профілю з найвищим імпакт-чинником склали «CA: A Cancer Journal for Clinicals» (імпакт-чинник 187,040), «New England Journal of Medicine» (72,406) і «Nature Reviews Drug Discovery» (57,000) [14].

До загальнодоступного порталу SCImago Journal & Country Rank, який включає в себе журнали, що містяться в базі даних Scopus (Elsevier B.V.), увійшли 11 журналів України медико-біологічного профілю (табл. 6) [15]. Понад

Оригінальні дослідження

Таблиця 6. Рейтинг журналів України медико-біологічного профілю 2016 року за даними SCImago Journal & Country Rank [www.scimagojr.com/journalrank.php?country=UA]

№ п/п	Журнал	Видавець	ISSN	SJR	h-індекс
1	Experimental Oncology [Exp Onc] (<i>англ.</i>) — http://www.exp-oncology.com.ua	Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України	0204-3564 1812-9269	0,375	35
2	Vestnik Zoologii [Vestnik Zoologii] (<i>англ.</i>) — www.v-zool.kiev.ua http://www.vzoologii.eu	Інститут зоології ім. І.І. Шмальгаузена НАН України	2073-2333 0084-5604	0,300	7
3	Проблеми радіаційної медицини та радіобіології [Probl Radiac Med Radiobiol] (<i>укр./рос., англ.</i>) — http://radiationproblems.org.ua	Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»	2313-4607 2304-8336	0,217	2
4	The Ukrainian biochemical journal [Ukr Biochem J] (<i>англ.</i>) — http://ukrbiochemjournal.org	Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України	2413-5003 2409-4943	0,206	11
5	Biopolymers and Cell [Biopolym Cell] (<i>англ.</i>) — www.biopolymers.org.ua	Інститут молекулярної біології і генетики НАН України	1993-6842 0233-7657	0,197	12
6	Проблемы криобиологии и криомедицины [Probl Cryobiol Cryomed] (<i>рос./укр., англ.</i>) — www.cryo.org.ua/journal	Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України	2518-7376 2307-6143	0,188	2
7	Cytology and Genetics [Cytol Genet] (<i>англ.</i>) — www.cytgen.com	Інститут клітинної біології і генетичної інженерії НАН України	1934-9440 0095-4527	0,155	11
8	Фізіологічний журнал [Fiziol Zh] (<i>укр., рос., англ.</i>) — www.kiev.ua/uk/Фізіологічний_журнал	Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України	0201-8489	0,130	9
9	Лікарська справа [Lik Sprava] (<i>укр., рос., англ., нім., франц., польск., італ., іспан., чешск., португал., китай.</i>) — https://www.vrachebnoedelo.com.ua	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України	- 1019-5297	0,112	7
10	Мікробіологічний журнал [Mikrobiol Z] (<i>укр., рос., англ.</i>) — microbiolj.org.ua	Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України	- 1028-0987	0,105	7
11	Клінічна хірургія [Klin Khirurgiia] (<i>укр., рос., англ.</i>) — http://hirurgiya.com.ua	Державна установа «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України»	2522-1396 0023-2130	0,102	5

Примітка: «ISSN» — online/print; «SJR» — середня кількість бібліографічних посилань 2016 року на публікації в журналі за 2013-2015 роки; «h-індекс» — найбільше значення h, коли h публікацій у журналі мають принаймні h бібліографічних посилань.

половину з цих журналів віднесено до категорії «Медицина (різне)» (6 видань), і ще по одному виданню — до категорій «Онкологія/Дослідження раку», «Біохімія, генетика і молекулярна біологія», «Генетика/Гістологія», «Хірургія» та «Зоологія/Екологія, еволюція і поведінка».

Водночас застосування такого показника, як імпаکت-чинник журналу, має свої недоліки [16]. Зокрема, наукові журнали в галузях, в яких прийнято вказувати великі списки використаної літератури та які отримують більшість цитувань впродовж трьохлітнього вікна підрахунку, завжди матимуть вищі імпаکت-чинники порівняно з журналами інших галузей. Так, у біології середній імпакт-чинник журналу становить 30, а в математиці — лише 3.

Для вирішення даної проблеми існує кілька підходів, які, як правило, використовують різноманітні нормовані наукометричні показники [16]. Одним із них є квартиль — категорія наукового журналу, яка залежить від його бі-

бліометричних показників, що вказують на рівень його цитованості. За такого підходу кожен журнал потрапляє в один із чотирьох квартилів конкретної предметної галузі — від найвищого Q1 до найнижчого Q4. Орієнтація на квартиль журналу дозволяє врахувати особливості кожної наукової дисципліни. Дізнатися квартиль журналу можна у Web of Science Core Collection і на порталі SCImago Journal & Country Rank.

16 грудня 2012 року на щорічній конференції Американського товариства клітинної біології (American Society for Cell Biology) у Сан-Франциско було прийнято Декларацію про оцінювання наукових досліджень (San Francisco Declaration on Research Assessment) [17]. Вона закликає наукову громадськість відмовитися від використання імпакт-чинників для визначення результативності діяльності вчених і дослідницьких колективів, оскільки місія науки — отримання нових знань, а не маніпулювання цифрами.

Для підвищення цитування публікацій журналу та досягнення значущого імпаکت-чинника (числовий показник важливості наукового журналу) необхідно скрупульозно відбирати статті та піддавати їх ретельному незалежному рецензуванню двома або трьома фахівцями з профілю надісланої в редакцію статті; ретельно добирати назви та ключові слова до статей; залучати авторів із високим індексом Хірша; публікувати проблемні статті великих авторських колективів; розміщувати огляди, бажано в перших номерах журналу; щонайменше раз на рік випускати спеціалізовані номери, присвячені актуальним проблемам предметної царини журналу, здійснювати високопрофесійний переклад англійською мовою з дотриманням загальноприйнятої наукової термінології [6].

Редколегії деяких наукових журналів (наприклад, редколегія журналу «Технічна електродинаміка») пропонують розлогі інструкції з підвищення рейтингу та імпаکت-чинника видання [18, 19].

Водночас потрібно пам'ятати, що наукометричні дані є лише допоміжними індикаторами в оцінці наукового доробку, а перше правило знаменитого Лейденського маніфесту, який пропонує десять принципів коректного використання наукометрії, вчить, що не можна підміняти експертну оцінку кількісною [16, 20]. Тим не менше, зважене використання наукометричних показників у процесі оцінки наукового доробку співробітника, колективу або організації за кількістю публікацій у виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах, теоретично здатне позитивно вплинути на зростання їх наукової продуктивності.

Висновки

1. У Журналі опубліковано 807 наукових праць протягом 1996-2017 років.
2. Найбільша кількість публікацій припадає на 2012 (54 записи) та 2013 (50 записів) роки.
3. Переважну частину публікацій становлять оригінальні дослідження (66,5% від загальної кількості).
4. Співвідношення між публікаціями оригінальних експериментальних і клінічних досліджень становить 1:3.
5. Найбільшу кількість публікацій за клінічною тематикою присвячено цукровому діабету (49,5% від загальної кількості) та патології щитоподібної залози (24,4%).
6. Співвідношення між публікаціями з питань діагностики та лікування становить 1:3.
7. Найбільшу кількість публікацій за експериментальною тематикою присвячено щитоподібній (22,8% від загальної кількості), підшлунковій (22,8%) і наднирковим (25,4%) залозам.
8. Останніми декількома роками рівень публікацій залишається стабільним.
9. Необхідна розробка комплексної програми з підвищення цитування публікацій та отримання імпакт-чинника.

Подяка

Автори висловлюють щирі подяки доктору біологічних наук, старшому науковому співробітнику Мішуніній Т.М. за допомогу у підготовці рукопису.

Список використаної літератури

1. www.iem.net.ua/for-specialists/magazine/.
2. www.endokrynologia.kiev.ua.
3. Aad G, Abbott B, Abdallah J, Abidinov O, Aben R, Abolins M et al. Combined measurement of the higgs boson mass in pp collisions at $\sqrt{s}=7$ and 8 TeV with the ATLAS and CMS experiments. Phys Rev Lett. 2015 May;114(19):191803.
4. Дзяк ГВ, Потоцкая ОЮ. Российский индекс научного цитирования как оптимальная наукометрическая база для анализа украинской научной периодики. Морфология. 2013; VII(3):127–37. (Dzyak GV, Pototskaya OYu. The Russian index of scientific citation as the optimal scientometric base for the analysis of the Ukrainian scientific periodic. Morphologia. 2013; VII (3): 127–37).
5. Єрмаков СС. Проблеми та перспективи публікації статті в українському журналі, що входить до зарубіжної наукометричної бази. Вісник Чернігівського національного педагогічного університету. Серія: Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт. 2013;112(2):104–12. (Yermakov SS. Problems and perspectives of article publication in the Ukrainian magazine, which is part of the foreign science-computer base. Visnyk Chernihiv's'koho natsional'noho pedahohichnoho universytetu. Seriya: Pedahohichni nauky. Fizychnе vykhovannya ta sport. 2013;112 (2):104–12).
6. Колодницький ВМ. Аналіз цитування статей журналу «Сверхтвердые материалы» з метою прогнозу та підвищення його імпакт-фактора. Наука України у світовому інформаційному просторі. 2012;(6):16–9. (Kolodnits'kyu VM. An analysis of the citation of the articles of the magazine «Supertvordye materialy» in order to predict and increase its impact factor. Nauka Ukrainy u svitovomu informatsiynomu prostori. 2012;(6):16–9).
7. Назаровець С. Наукометричні ресурси: у допомогу проведення та представлення наукових досліджень. <http://ekmair.ukma.edu.ua/bitstream/handle/123456789/3015/scientometrics.pdf>. (Nazarovets' S. Scientifical resources: for help with the performance and presentation of scientific research. <http://ekmair.ukma.edu.ua/bitstream/handle/123456789/3015/scientometrics.pdf>).
8. Garfield E. The history and meaning of the journal impact factor. JAMA. 2006 Jan;295(1):90–3.
9. González-Pereira B, Guerrero-Boteb VP, Moya-Anegón F. A new approach to the metric of journals' scientific prestige: The SJR indicator. J Informetrics. 2010;4(3):379–91.

10. <http://www.scopus.com/search/form/authorFreeLookup.url>.
11. cytgen.com/en/CytoGen/index.htm.
12. <https://link.springer.com/journal/11062>.
13. www.nbuviap.gov.ua/bpnu/pdf/jour_wos_2016.pdf.
14. https://www.researchgate.net/publication/317639994_2017_Latest_Impact_Factors_2016_Journal_Citation_Reports_Thomson_Reuters.
15. <http://www.scimagojr.com/journalrank.php?country=UA>.
16. Назаровець С. Квартильний підхід до проблеми стимулювання росту наукової продуктивності в університетах. Бібліотечний форум: історія, теорія і практика. 2016;2(4):10–2. (Nazarovets' S. A quadratic approach to the problem of stimulating the growth of scientific productivity in universities. Bibliotechny forum: istoriya, teoriya i praktyka. 2016;2(4):10.
17. <https://sfdora.org/read/>.
18. techned.org.ua/download/analiz_ukr.pdf.
19. http://techned.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=529&Itemid=77.
20. Hicks D, Wouters P, Waltman L, de Rijcke S, Rafols I. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics. Nature. 2015 Apr;520(7548):429–31.

(Надійшла до редакції 26.03.2018 р.)

Библиометрический анализ научных публикаций в журнале «Эндокринология» за 1996-2017 годы

И.П. Пастер, Е.Я. Гирявенко

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

Резюме. Цель — провести библиометрический анализ научных публикаций в журнале «Эндокринология» за период 1996-2017 годы. **Материал и методы.** Объектом исследования стали все номера журнала за 1996-2017 годы, а предметом исследования — заголовки рубрик и научных публикаций, а также (выборочно) научные публикации или рефераты к ним. Методы исследования — отбор, библиографическая характеристика, группировка и системный контент-анализ научных публикаций в журнале. Контент-анализ, или количественный анализ документов заключается в переводе массовой текстовой информации в количественные показатели. **Результаты.** В журнале опубликовано 807 научных работ в течение 1996-2017 годов. Наибольшее количество публикаций приходится на 2012 (54 записи) и 2013 (50 записей) годы. Большую часть публикаций составляют оригинальные исследования (66,5% от общего количества). Соотношение между публикациями оригинальных экспериментальных и клинических исследований составляет 1:3. Наибольшее количество публикаций по клинической тематике посвящено сахарному диабету (49,5% от общего количества) и патологии щитовидной железы (24,4%).

Соотношение между публикациями по вопросам диагностики и лечения составляет 1:3. Наибольшее количество публикаций по экспериментальной тематике посвящено щитовидной (22,8% от общего количества), поджелудочной (22,8%) и надпочечным (25,4%) железам. **Выводы.** В последние несколько лет уровень публикаций остается стабильным. Необходима разработка комплексной программы по повышению цитирования публикаций и получения импакт-фактора.

Ключевые слова: журнал «Эндокринология», научные публикации, библиометрический анализ.

Bibliometric analysis of scientific publication in journal «Endokrynologia» for 1996-2017 years

I.P. Pasteur, O.Ya. Giryavenko

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

Abstract. The aim is to conduct a bibliometric analysis of scientific publications in the journal «Endocrinology» for the period 1996-2017. **Material and methods.** The object of the study was all the issues of the journal for 1996-2017, and the subject of the research were headings of headings and scientific publications, as well as (selectively) scientific publications or abstracts to them. Methods of research — selection, bibliographic description, grouping and system content analysis of scientific publications in the journal. Content analysis, or a quantitative analysis of documents, consists in translating mass textual information into quantitative indicators. **Results.** The journal published 807 scientific works during 1996-2017. The largest number of publications falls on 2012 (54 entries) and 2013 (50 entries) years. Most of the publications are original studies (66.5% of the total). The ratio between publications of original experimental and clinical studies is 1:3. The largest number of publications on clinical topics is devoted to diabetes mellitus (49.5% of the total) and thyroid pathology (24.4%). The ratio between publications on diagnosis and treatment is 1:3. The greatest number of publications on experimental topics is devoted to the thyroid (22.8% of the total), pancreas (22.8%) and adrenal (25.4%) glands. **Conclusions.** In the past few years, the level of publications remains stable. It is necessary to develop a comprehensive program to increase the citation of publications and obtain the impact-factor.

Keywords: journal «Endokrynologia», scientific publication, bibliometric analysis.

Випадок гіперкальціємії, що викликав значні труднощі в діагностиці

Г.О. Стельмах,
О.М. Баркар

Київська обласна клінічна лікарня № 1

Пацієнтку С., віком 53 роки, було госпіталізовано в реанімаційне відділення Київської обласної клінічної лікарні № 1 зі скаргами на загальну слабкість, через яку не могла ходити, головний біль, запаморочення, нудоту, блювання. Хворіє протягом 2 місяців.

Об'єктивно: шкірні покриви та видимі слизові — бліді. Гемодинаміка — стабільна: АТ — 120/70 мм рт. ст., ЧСС — 99 уд/хв. Консультації невропатолога та кардіолога — гостре порушення мозкового кровообігу (?), артеріальна гіпертензія, церебральний атеросклероз. Після поліпшення стану хвору переведено в неврологічне відділення для подальшого обстеження та лікування. За результатами МРТ головного мозку та люмбальної пункції патології не виявлено. У пацієнтки з'явився біль в епігастрії, посилювалися нудота та блювання. Після консультації гастроентерологом хвору переведено в гастроентерологічне відділення, де за результатами фіброгастроудоденоскопії, іригоскопії, колоноскопії патології не виявлено.

Стан хворої погіршувався: наростали виражена м'язова слабкість, нудота, запаморочення, виникли періодична непритомність і під-

вищення температури тіла. За результатами лабораторних методів обстеження також виявлено негативну динаміку: зниження вмісту гемоглобіну — 150-98-73-74-70 г/л, лейкоцитоз. На тлі антибактеріальної та дезінтоксикаційної терапії поліпшення не відбулося — навпаки, стан хворої погіршувався. Консультувана гематологом, виконано стерильну пункцію — патології не виявлено. За результатами УЗД органів черевної порожнини — ознаки гострого нефриту (?). Консультувана нефрологом — патології не виявлено. Під час консультації ендокринолог у біохімічному аналізі крові звертає увагу на показники іонізованого кальцію — 2,92-2,53-2,56-3,0 ммоль/л. Під час УЗД органів шийи виявлено під правою часткою щитоподібної залози утворення розміром до 40 мм — аденому прищитоподібної залози. Рівень паратгормону в плазмі крові — 647 пг/мл.

Хвору переведено в хірургічне відділення для оперативного лікування. Проведено передопераційну підготовку: форсований діурез, переливання еритроцитарної маси. Виконано ревізію прищитоподібних залоз, правобічну нижню паратиреоїдектомію. У поопераційний період стан хворої значно поліпшився, вміст іонізованого кальцію в крові становив 1,88 ммоль/л. Патогістологічний висновок —

* Адреса для листування (Correspondence): Київська обласна клінічна лікарня № 1, вул. Багговутівська, 1, м. Київ, 04107, Україна
E-mail: zdovado@ukr.net

Клінічні спостереження

аденома прищитоподібної залози. Рана загоїлася первинним натягом, на 6-у добу по операції хвору виписано зі стаціонару в задовільному стані.

Коментар**Підвищення рівня кальцію в крові: парадоксальна недооцінка клінічних симптомів та ознак у поточній медичній практиці**

Халангот М.Д.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Віднедавна на практичних заняттях кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика використовується зокрема й описану діагностичну історію як ілюстрацію труднощів, що можуть виникати під час діагностики гіперкальціємії. Якщо максимально спростувати, наводимо її як приклад недостатнього знайомства лікарів із проявами підвищення кальцію в крові. Парадоксальність цієї недооцінки полягає в тому, що гіперкальціємія «проявляється багатьма симптомами й ознаками» [1]. Продовжуючи цитування цього відомого джерела медичних знань, яким є восьме видання Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, маємо навести ці симптоми й ознаки: порушення ЦНС (сонливість, депресія, психози, атаксія, ступор і кома); шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, закрепи, анорексія); ниркові (сечокам'яна хвороба, зниження швидкості клубочкової фільтрації, поліурія). Вказують також і на нервово-м'язові, серцево-судинні та деякі інші клінічні прояви гіперкальціємії [1]. Інші автори навчальної літератури для післядипломної медичної освіти, крім шлунково-кишкових і центральних симптомів, окремо виділяють осмотичні (поліурія, полідипсія, дегідратація) [2]. Висвітлення патогенезу цих симптомів та ознак не є завданням даного коментаря, але слід зазначити, що найчастішою причиною гіперкальціємії є первинний гіперпаратиреоз. Слід мати на увазі, що саме виявлення підвищення рівня кальцію в крові є першим і необхідним кроком для лабораторного підтвердження первинного гіперпаратиреозу, після виявлення гіперкальціємії за сучасним діагностичним алгоритмом досліджують рівень паратгормону в крові [1-3].

Драматична історія інвазійного діагностичного пошуку, який ледь не призвів до тяжких

наслідків, вказує на суттєву проблему майже відсутності гіперкальціємії в поточному діагностичному алгоритмі таких поширених симптомів, як порушення свідомості, слабкість, нудота та блювання, абдомінальний біль, поліурія та спрага. Наш досвід викладання ендокринології в системі післядипломної освіти підтверджує це припущення: нерідко лікарі пов'язують гіперпаратиреоз лише з болем у кістках і патологічними переломами, а симптоми гіперкальціємії залишаються без належної уваги.

Пояснення може полягати в недоліках висвітлення цього розділу внутрішньої медицини ще за радянських часів. Так, у такому поважному посібнику, яким тривалий час був «Справочник терапевта» за редакцією академіка Ф.І. Комарова, великий розділ присвячено порушенням водно-електролітного обміну, є окремий опис первинного гіперпаратиреозу, але про клініку гіперкальціємії відомостей немає взагалі [4].

Як приклад поширеності симптомів гіперкальціємії та їх висвітлення в медичній документації можна навести аналіз 8 історій хвороб із хірургічного відділу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2011 р. Цих хворих (7 жінок віком від 12 до 66 років й один чоловік віком 48 р.) було прооперовано з приводу первинного гіперпаратиреозу. В усіх випадках перед операцією діагноз було підтверджено високими рівнями в крові кальцію (від 2,7 ммоль/л до 3,8 ммоль/л) і паратгормону. Після видалення аденоми прищитоподібної залози рівень кальцію знижувався, пацієнтам призначали препарати кальцію та вітаміну D₃. Згідно із записами в історіях хвороби в усіх хворих були симптоми та ознаки фіброзно-кістозного оститу. Шлунково-кишкові симптоми (абдомінальний біль, нудота та блювання) відзначено у двох із цих хворих, ще в одного пацієнта вказано на наявність 3-річного анамнезу виразки шлунка. В однієї хворої є запис про наявність спраги та сухості шкіри, що може вказувати на можливість набутого нефрогенного нецукрового діабету, що виник через спричинене гіперкальціємією порушення рецепції антидіуретичного гормону. В іншому випадку в історії хвороби вказано один із симптомів порушення функцій ЦНС («три-

вога»). Отже, щонайменше в 50% прооперованих у клініці хворих із первинним гіперпаратиреозом перед операцією були симптоми гіперкальціємії.

Повертаючись до описаного клінічного випадку, слід звернути увагу на надзвичайно високий рівень кальцію у хворої. Імовірно, наведено рівні загального, а не іонізованого кальцію. Тоді можна зазначити його падіння нижче від норми після операції (1,88 ммоль/л), що є закономірним після видалення продукуючої паратгормон пухлини. Цікаво, що в історії хвороби наявний паперовий бланк, що його автоматично видав лабораторний аналізатор, на якому одночасно наведено результати вимірювання калію, натрію та кальцію. Можливо, лікарі «замовляли» вимірювання та звертали увагу лише на рівні калію та натрію, тому діагноз було встановлено із запізненням. Водночас слід вітати співпрацю ендокринолога та хірурга, яка забезпечила правильний діагноз та ефективне лікування хворої.

Враховуючи труднощі, що можуть виникати під час вимірювання та оцінки рівня іоні-

зованого кальцію, на першому етапі доцільно визначати рівень «коректованого» за рівнем альбуміну загального кальцію:

Коректований Са (ммоль/л) = рівень загального Са сироватки крові (ммоль/л) + 0,02 (40 – рівень альбуміну сироватки крові, г/л). Таким способом можна запобігти пов'язаній із гіпоальбумінемією недооцінці рівня загального кальцію [5].

Список використаної літератури

1. Гарднер Д, Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 2. Пер. с англ. Москва: Издательство Бином, 2011;695 с. (Gardner D, Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Kn. 2. Per. s angl. Moskva: Izdatel'stvo Binom, 2011;695 p.).
2. Ajjan R. Endocrinology and Diabetes: Clinical Cases Uncovered. John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom; 2009.
3. Shelley Pallan, Mohammed Omair Rahman, Aliya A Khan. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. BMJ. 2012;344:e1013.
4. Справочник терапевта. Под ред. ФИ Комарова. Москва: Медицина, 1979;656 с. (Therapist's Handbook. FI Komarov (Ed.). Moscv: Medicine, 1979; 656 p.).
5. Editorial. Correcting the calcium. Br Med J. 1977 Mar 5;1(6061):598.

(Надійшла до редакції 08.11.2018 р.)

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2019

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2019:

- лютий м.Кам'янець-Подільський
- квітень м.Ужгород
- червень м.Чернівці
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool

Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина (Часть 2)

Н.Д. Тронько,
Е.И. Ковзун,
В.В. Пушкарёв,
Л.К. Соколова,
В.М. Пушкарёв

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

Резюме. В обзоре анализируются механизмы, участвующие в рецепции и проведении сигналов инсулина в клетках-мишенях. Описывается структура рецептора, механизм его активации и передачи сигнала гормона нижележащим звеньям инсулинового каскада. Охарактеризованы основные сигнальные пути, участвующие в трансдукции, усилении и подавлении сигнала инсулина. В качестве иллюстраций используются в основном постеры cellsignal.com как наиболее полные и проработанные.

Ключевые слова: рецепторы инсулина, субстраты рецептора инсулина, сигнальные пути инсулина, инсулинорезистентность.

Ras/MAPK каскад

С тирозинкиназными (ТК) рецепторами сопряжен адаптерный механизм, включающий суперсемейство малых GTP-связывающих белков, наиболее известным представителем которых является Ras (**рис. 4**). Последний известен прежде всего как онкоген, мутации которого встречаются во многих типах опухолей. Это обстоятельство показывает, что Ras находится в ключевом участке механизма, передающего с мембранных рецепторов сигналы критической важности для жизнедеятельности клетки. Ras, в свою очередь, активируется системой адаптеров Grb2 и SOS [1, 2]. Активированные рецепторы и белки IRS обладают местами стыковки адапторных молекул,

которые содержат домены SH2 — Grb2 и Shc. Карбокситерминальный SH3-домен Grb2 связывается с белками, такими как Gab-1, тогда как аминоконцевой SH3-домен связывается с богатыми пролином областями белка SOS (son-of-sevenless). SOS представляет собой фактор обмена гуанинового нуклеотида (GEF) для Ras, катализирующий переключатель связанного с мембраной Ras из неактивной, связанной с GDP формы (Ras-GDP) в активную GTP-связанную форму (Ras-GTP). Дальнейший перенос сигнала инсулина с Ras на внутриклеточные процессы осуществляет второй по значимости каскад Raf/MEK/MAPK, инициирующий пролиферативные процессы и активирующийся независимо от каскада PI3K/Akt [3].

Первое звено каскада — протеинкиназа c-Raf (B-Raf, A-Raf), активируется непосред-

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

Обгляди

ственно Ras-GTP, последнее — митоген-активируемая протеинкиназа ERK, которая транслоцируется в ядро, где ее субстратами выступают факторы транскрипции (рис. 4). Этот каскад является стандартным путем пе-

реноса пролиферативного сигнала при стимуляции клеток как инсулином, так и ростовыми факторами [4-6].

Поскольку «включение/выключение» Ras — очень ответственный пункт регуляции, понят-

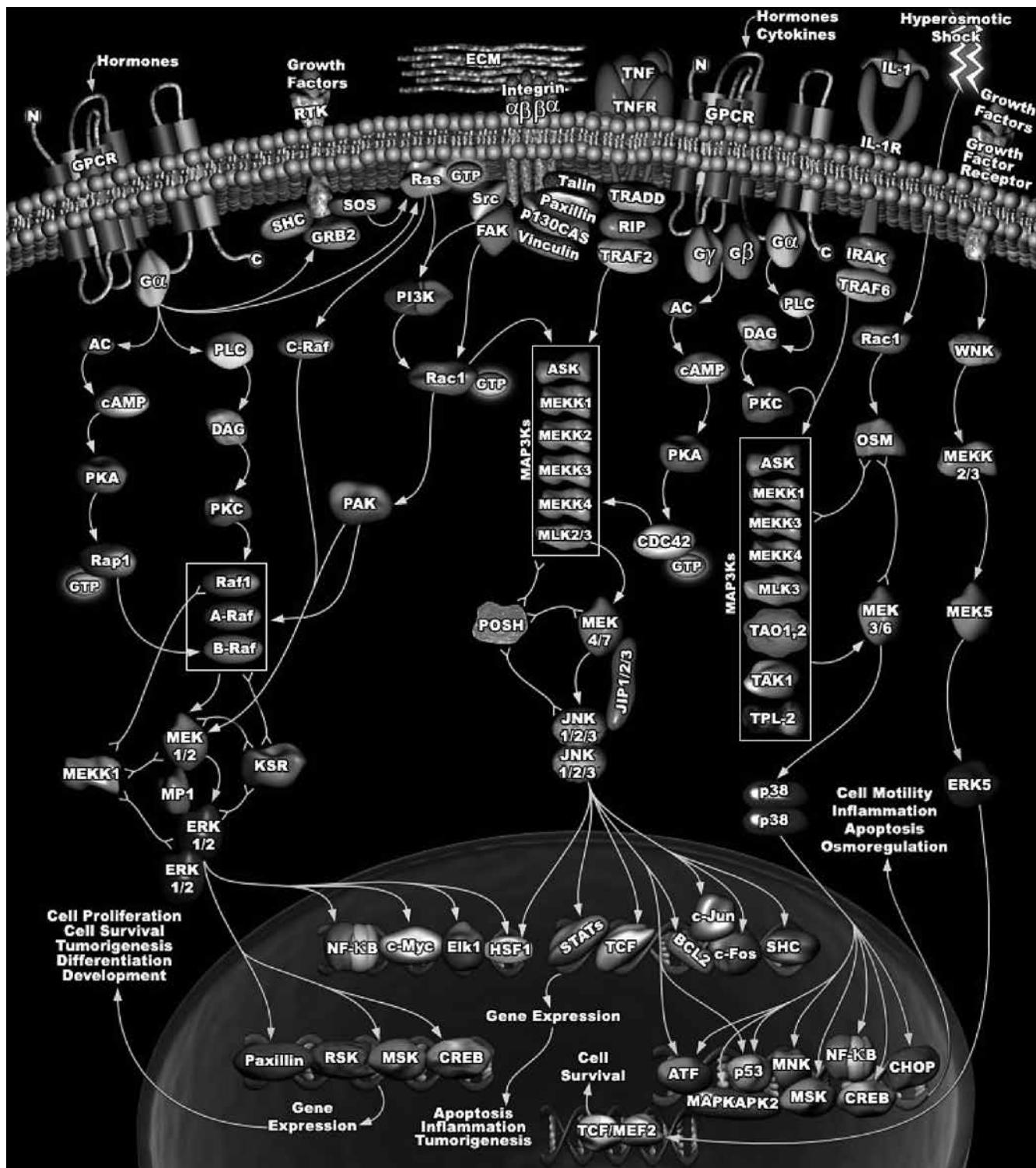


Рис. 4. Сигнальные пути основной эффекторной протеинкиназы сигнального каскада MAPK/ERK (Biolegend.com). Пояснения в тексте.

но, что должна существовать надежная система его положительного и отрицательного контроля. Таковая существует в виде адаптерных белковых модулей. Положительный контроль обеспечивает комплекс Grb2-SOS, который может соединяться с фосфорилированными Shc и IRS. Белок Grb2 имеет участок, способный связываться с фрагментом молекулы активированного рецептора, который содержит в определенном аминокислотном контексте фосфотирозин. Такие участки есть у многих регуляторных белков — это SH2-домены. Взаимодействия такого рода осуществляют перенос сигнала. Это универсальный принцип, лежащий в основе функционирования всех сигнальных каскадов с участием ТК. Белок SOS осуществляет перевод Ras в активную GTP-форму. Активация зависит от пространственной близости белков и ослабления аутоингибирования SOS [2]. Противоположный процесс — гидролиз GTP и перевод Ras в неактивную форму GDP-Ras, находится под контролем белка-активатора GTP-азной активности — GAP.

Негативный контроль осуществляется также посредством адаптеров Grb10/14, связывание которых с аутофосфорилированным рецептором происходит через SH2-домены, что приводит к ингибированию ТК-активности и фосфорилирования IRS. Grb10 дополнительно способствует деградации рецепторов, привлекая убиквитин-лигазу NEDD4 [7]. Мутационный анализ показал, что у мышей Grb10 и Grb14 действуют как ингибиторы сигналинга инсулина *in vivo* [8]. С другой стороны, белки Grb10/14 защищают фосфобелки в регуляторной петле ТК от дефосфорилирования, продлевая активность рецептора [9].

Смысл столь сложной системы регуляции ясен — активация/инактивация Ras лежит в основе механизмов, способных инициировать процесс клеточного деления или, в зависимости от обстоятельств, механизм самоуничтожения клетки. Это убедительно доказывают патологические ситуации: дефекты в молекуле Ras в результате мутаций могут вывести его из-под контроля описанного механизма и вызвать трансформацию клетки [10].

Подобным образом — через адаптерный белковый механизм, в основе которого лежит взаимодействие определенных участков на рецепторе, содержащих фосфотирозин, с ком-

плементарным ему SH2-доменом на другом белке, осуществляется передача сигнала инсулина с ТК-рецептора и на другие сигнальные каскады.

Протеинкиназа С

Важным мессенджерным путем является активация инсулином фосфолипазы С, молекула которой также содержит SH2-домен. Инсулин и ростовые факторы активируют гидролиз мембранных фосфолипидов с высвобождением липидных мессенджеров и последующей активацией протеинкиназы С. Изоформы РКС являются как медиаторами, так и модуляторами метаболического действия инсулина. Из трех основных классов РКС атипичные РКС (аРКС), РКС-ξ и РКС-λ/ι активируются PDK-1 посредством фосфорилирования. Важную роль в стимулированном инсулином переносе глюкозы и регуляции синтеза липидов играют аРКС, а их экспрессия и активация уменьшаются в мышцах у людей с ожирением и диабетом [11]. Было показано, что как РКС-λ, так и РКС-ξ функционируют взаимозаменяемо, опосредуя индуцированный инсулином перенос глюкозы. Специфическая для мышц делеция РКС-λ у мышей приводит к нарушению инсулинзависимого поглощения глюкозы и к ИР [12]. У мышей со специфической для печени делецией РКС-λ снижались индуцированная инсулином экспрессия SREBP1c и содержание триглицеридов в печени, что приводило к повышению чувствительности к инсулину [1].

САР/Сbl каскад

Важным сигнальным каскадом, регулирующим транспорт глюкозы под действием инсулина, является САР/Сbl (Casitas b-lineage lymphoma). Этот путь инициируется фосфорилированием остатков тирозина адаптеров APS и c-Cbl, что приводит к образованию сигнального комплекса, который удерживается в липидных рафтах c-Cbl-ассоциированным белком (САР). Результатом формирования такого комплекса является активация TC10 из Rho-семейства малых GTPаз, взаимодействующих с цитоскелетом [13]. Сеть микротрубочек и актиновый цитоскелет играют важную роль в транспорте GLUT-4, либо связывая компоненты передачи сигнала, либо направляя движение везикул из околядерной области к плазматической мембране в ответ на

Огляди

действие инсулина. Актин участвует в транслокации GLUT-4 к плазматической мембране, которая регулируется посредством малых G-белков TC10 α и TC10 β путем сборки экзоцист и образования фосфатидилинозитол-3-фосфата (**рис. 1**). Показано также, что протеины микротрубочек кинезины KIF5b и KIF3 облегчают стимулированное инсулином перемещение GLUT-4 к плазматической мембране [14]. Таким образом, вполне возможно, что молекулярные переносчики двигают везикулы GLUT-4 по путям, вовлекающим микротрубочки и актиновые филаменты, которые могут подвергаться динамическому ремоделированию в ответ на связывание рецепторами инсулина. В отсутствие инсулина большинство переносчиков покидают мембрану, а быстрота реакции свидетельствует о том, что транспортеры могут располагаться вблизи мембраны или в непосредственном контакте с ней.

Cbl-b также связана с ИР. При ожирении воспалительные цитокины из активированных макрофагов поддерживают ИР в периферических органах (печень, скелетные мышцы) и жировой ткани. Убиквитин-лигаза Cbl-b, по-видимому, подавляет миграцию и активацию макрофагов [15].

Другие сигнальные механизмы

Как уже упоминалось, активация инсулином ТК-рецепторов приводит к высвобождению липидных мессенджеров и активации связанных с ними протеинкиназ. Образование инсулин-рецепторного комплекса активирует мембраносвязанные фосфолипазы группы C β , продуцирующие так называемые сигнальные липиды [11, 16]. Фосфолипаза C, катализирующая распад минорного мембранного фосфолипида фосфатидилинозитолдифосфата на диацилглицерин (DAG) и инозитолтрифосфат (IP $_3$), была первой из открытых гормон-индуцируемых фосфолипаз. Оказалось, что оба эти соединения выполняют функцию мессенджеров, активируемых под воздействием инсулина. DAG является высокоспецифическим и очень активным стимулятором активности протеинкиназ типа C [11]. Данная категория протеинкиназ распространена во всех типах клеток и принимает участие в регуляции огромного числа клеточных функций, включая такие важные, как рост и дифференцировка, а нарушения в цепях переноса сиг-

нала могут быть причиной неконтролируемого роста и трансформации клеток. Изучение функции DAG позволило сформулировать новые представления о внутриклеточной регуляции инсулина, в частности ввести понятие длительности сигнала как важного параметра, определяющего характер конечного эффекта. В генерации DAG ключевая роль принадлежит фосфолипазе D, специфическим субстратом которой является фосфатидилхолин — фосфолипид, который преобладает в клеточных мембранах [17]. Последнее обстоятельство стало поводом для очередного кардинального переосмысления сути тех сигнальных процессов, которые могут индуцировать в клетке гормоны и ростовые факторы. Поскольку фосфолипидный слой мембран состоит, как правило, более чем на 50% из фосфатидилхолина, легко представить себе, какой колоссальный потенциал мощности и длительности генерируемого регуляторного сигнала обеспечивается тем, что данный элемент клеточной структуры при своем распаде способен к практически неисчерпаемому высвобождению высокоактивного медиатора. Столь же очевидно и то, какими могут быть для клетки последствия утраты контроля над сигнальным механизмом такой мощности.

Недавно было показано, что путь Hippo влияет на сигналинг инсулина, регулируя mTORC1 и mTORC2 [18]. Каскад Hippo определяет размер органов, контролируя число клеток за счет усиления апоптоза и подавления пролиферативных процессов [19]. Рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), ингибируют компонент пути Hippo, Latsкиназу, что приводит к гипофосфорилированию Yes-связанного белка (YAP), который транслоцируется в ядро (**рис. 5**) [20, 21]. YAP стимулирует экспрессию микроРНК-29, мишенью которой является мРНК PTEN, и ингибирует ее трансляцию [20]. Снижение уровня PTEN, отрицательного регулятора сигнализации PI3K/Akt, увеличивает уровень PIP $_3$, что приводит к дальнейшей активации mTORC1 и mTORC2 в сигналинге инсулина [22].

Показано участие в переносе сигналов инсулина и других каскадов, таких как JAK-1 и JAK-2, принимающих сигналы цитокинов и ростовых факторов. Функция этих ТК состоит в фосфорилировании особого цитоплаз-

матического латентного фактора транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription). В результате фосфорилирования STAT активируется путем образования димера, транслоцируется в ядро, где в таком виде связывается с регуляторными участками определенных генов, влияя таким образом на их экспрессию. Интересно, что это наиболее

короткий путь из всех известных вариантов трансдукции сигнала от клеточной мембраны в ядро с инициацией экспрессии генов [23]. Другими нерецепторными ТК, активируемыми инсулином, являются представители семейства Src-киназ и c-Abl [24].

Следует также отметить влияние инсулина на мессенджерный путь, связанный с cAMP

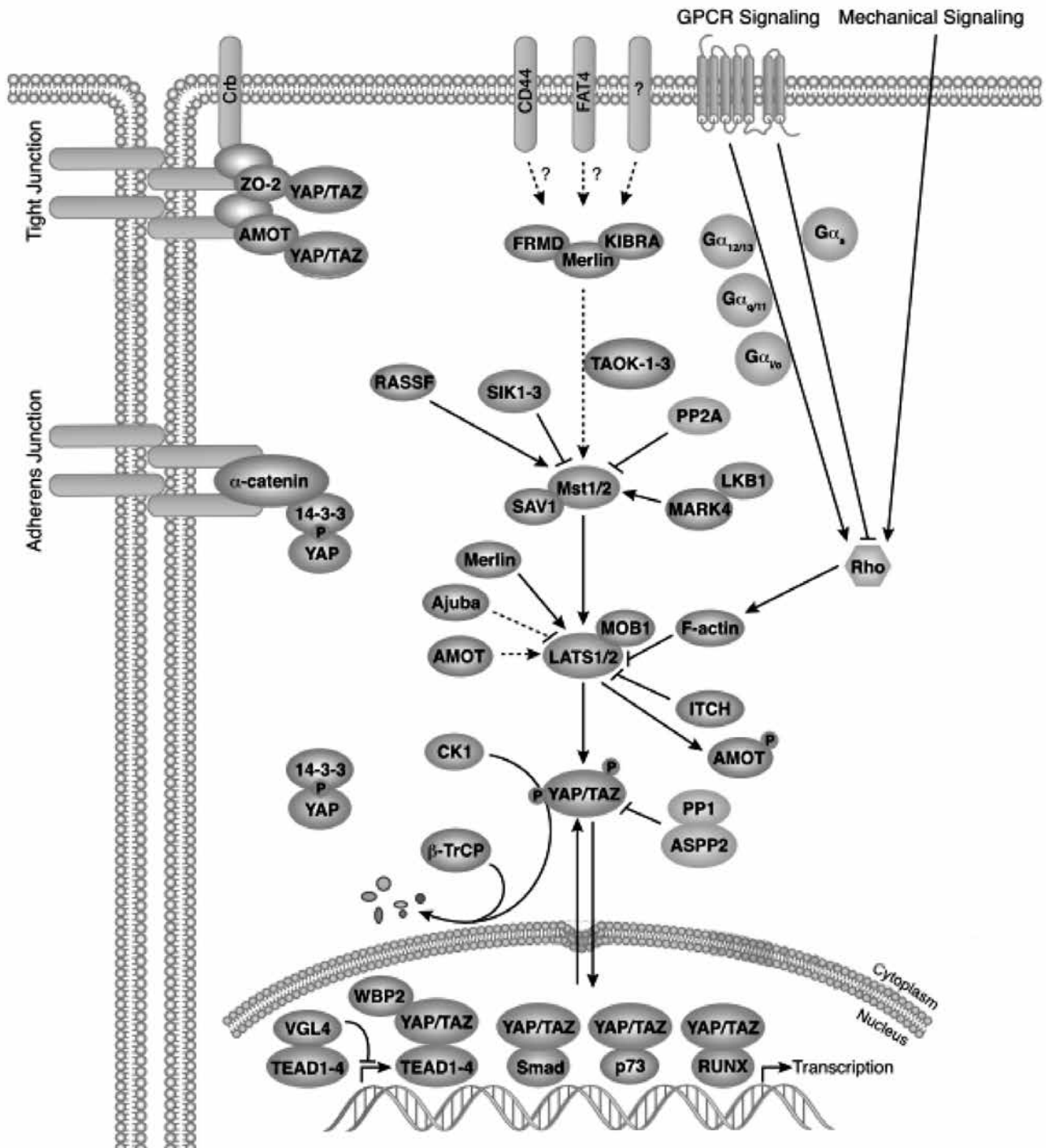


Рис. 5. Сигнальный путь Hippo (Cellsignal.com). Пояснения в тексте.

Огляди

и РКА. Известно, что под действием инсулина вследствие активации Akt наблюдается быстрое перемещение из мембраны в клетку инсулинчувствительной фосфодиэстеразы, что может объяснить снижение уровня сАМР и активности сАМР-зависимой протеинкиназы А в присутствии гормона. В свою очередь, эта протеинкиназа фосфорилирует β -субъединицу рецептора инсулина не по остатку тирозина, а по серину и треонину, снижая тем самым сродство рецептора к инсулину. Ингибирование РКА приводит к угнетению липолиза в жировой ткани гормоночувствительной липазой (HSL) (рис. 1) [25].

Стало известно также, что перенос информации, инициируемый связыванием инсулина с клеткой, может осуществляться с участием рецепторов совершенно другого типа — GPCR — рецепторов, сопряженных с G-белком, семиспиральных рецепторов, серпентинов [26]. Молекулы рецепторов этой группы пространственно организованы так, что они пересекают плоскость липидного слоя клеточной мембраны семь раз, образуя при этом три петли. Помимо этого, все представители данного семейства используют единый тип адаптерного механизма, связывающего рецептор с эффекторными системами внутри клетки — это GTP-связывающие белки, состоящие из трех субъединиц — α , β и γ . Активация рецептора вследствие связывания с агонистом вызывает конформационные изменения молекулы рецептора, дающие ему возможность распознавать одним из цитоплазматических сайтов, чаще всего третьей петлей, сопряженный с рецептором неактивный G-белок. Последний представляет собой комплекс объединенных β - и γ -субъединиц с α -субъединицей, удерживаемой GDP. Связывание активированным рецептором G-гетеротримера ведет к его диссоциации на $\beta\gamma$ -комплекс и α -субъединицу, у которой происходит замена GDP на GTP и тем самым активация, обеспечивающая дальнейший перенос сигнала [26]. Подобным образом осуществляют свою адаптерную функцию и другие представители суперсемейства GTP-связывающих белков, например малые G-белки — Ras, Rho и другие.

Сложность внутриклеточных событий, которые могут происходить в клетке в результате активации одного лишь этого семейства ре-

цепторов, можно представить, вспомнив, что сейчас известно несколько сотен типов, подтипов и изоформ рецепторов с семью трансмембранными участками. Гетеротримеры G-белков, в свою очередь, могут быть сформированы из двух десятков известных изоформ α -субъединицы, 5 изоформ β - и 10 изоформ γ -субъединицы. Аналогичная картина обнаруживается и при анализе компонентов любого последующего эффекторного механизма, скажем, сАМР-зависимого сигнального каскада — списки изоформ для аденилатциклазы, протеинкиназы А и т.д. также постепенно удлиняются.

С некоторыми семиспиральными рецепторами, а также с ТК-рецепторами и регулируемые ими сигнальными путями связан апоптоз. Внутриклеточные мессенджеры, опосредующие запуск апоптоза, изучены еще недостаточно. Один из них связан с активацией распада представителя фосфолипидных компонентов мембраны — сфингомиелина. Продукт этого распада, церамид, очевидно, является одним из медиаторов апоптоза и, в частности, активирует каскад ASK1/МКК4/SAPK(JNK), аналогичный каскаду протеинкиназ, активируемых митогенами [27]. Последнее звено этой цепи — стресс-активируемая протеинкиназа, индуцирующая апоптозные процессы. Интересно, что продукты последующего катаболизма церамида — сфингозинфосфат и сфингозин также, по всей видимости, являются вторичными посредниками. Важно отметить, что как сфингомиелиновый каскад в целом, так и каждый его компонент в отдельности вовлечены в регуляцию противоположных процессов: это, с одной стороны, процессы торможения клеточного цикла и/или апоптоз, а с другой — процессы пролиферации и клеточной дифференцировки. Инсулин способен тормозить процессы апоптоза путем опосредованного PI3K/Akt каскадом ингибирования белка Bad, киназы GSK-3 β и других проапоптотических факторов.

Негативные регуляторы сигналинга инсулина

Передача сигналов инсулина и IGF-1 жестко контролируется, потому что неконтролируемая активность нижестоящих путей может привести к серьезным нарушениям метаболизма и канцерогенезу. Интенсивность и длительность сигнала играют важную роль в определе-

нии специфики реакции на их плейотропные эффекты. Таким образом, способность быстро отключать инсулиновый сигнал на разных уровнях является критической. С другой стороны, некоторые из этих тормозных механизмов могут быть изменены в патофизиологических условиях и участвовать в генезе ИР.

Фосфатазы как отрицательные регуляторы действия инсулина. Показано, что как цитоплазматические тирозинфосфатазы, такие как PTP1B, так и трансмембранные фосфатазы, такие как LAR, дефосфорилируют остатки тирозина на активированных IR и IGF-1R, а также белки IRS, уменьшая их активность. Хотя роль LAR в контроле сигналов инсулина в естественных условиях остается спорной, известно, что PTP1B существенно влияет на действие инсулина. Мыши с PTP1B^{-/-} демонстрируют повышенную чувствительность к инсулину и фосфорилирование IR в мышцах и печени, а также устойчивы к ожирению, индуцированному высокожировой диетой (HFD) и связанной с ним ИР [1].

Серин/треонин фосфатаза 1 (PP1) участвует в регуляции нескольких лимитирующих скорость ферментов в метаболизме глюкозы и липидов, включая гликогенсинтазу, гормончувствительную липазу или ацетил-СоА-карбоксилазу. Фосфатаза 2A (PP2A), на которую приходится около 80% активности серин/треониновой фосфатазной активности в клетках, также регулирует активность многих протеинкиназ, вовлеченных в действие инсулина (рис. 1), включая Akt, PKC, S6K, ERK, циклинзависимых киназ и ИКК. Исследования показывают, что PP2A гиперактивирована при диабете [28].

Фосфатаза 2B (PP2B), также известная как кальциневрин, дефосфорилирует Akt [29]. Новыми членами семейства PP2C, участвующими в регуляции действия инсулина, являются фосфатазы PHLPP-1 и -2, содержащие богатые лейцином повторы с PH-доменом, которые дефосфорилируют Akt и PKC [30]. Сверхэкспрессия PHLPP1 в клетках влияет на активность Akt и GSK3, что приводит к снижению синтеза гликогена и транспорта глюкозы. Повышенные уровни PHLPP1 обнаружены в жировой ткани и скелетных мышцах пациентов с ожирением и диабетом и коррелируют со сниженным фосфорилированием Akt2 [31].

Липидные фосфатазы как отрицательные регуляторы действия инсулина.

Липидные фосфатазы могут регулировать сигналинг инсулина путем модуляции уровня PIP3. PTEN дефосфорилирует PIP3, прерывая трансдукцию сигналов PI3K в клетке [32]. Специфические делеции PTEN у мышей повышают чувствительность к инсулину в мышцах, жировой ткани и печени, а мыши с гаплонедостаточностью PTEN всего тела демонстрируют повышенную толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [33]. Интересно, что регуляторная субъединица p85α PI3K может непосредственно связывать и усиливать активность PTEN, создавая уникальный интерфейс между генерацией и деградацией PIP3 [34].

SH2-содержащие inositol 5-фосфатазы (SHIP) 1 и 2 также дефосфорилируют PIP3. Экспрессия SHIP1 ограничена кроветворными клетками, тогда как SHIP2 экспрессируется повсеместно и играет роль в передаче сигналов инсулина (рис. 1) [35]. Дефицит SHIP2 у мышей приводит к гипогликемии, усиленной инсулинзависимой активации Akt и устойчивости к HFD-индуцированному ожирению, что указывает на ключевую роль SHIP2 в регуляции глюкозного и энергетического гомеостаза *in vivo*. И наоборот, мыши со сверхэкспрессией SHIP2 демонстрируют снижение индуцированной инсулином активации Akt в печени, жировой ткани и скелетных мышцах [36].

Другие отрицательные модуляторы (Grb, SOCS, Trb3, IP7).

Grb10 и Grb14 представляют собой цитоплазматические белки-адаптеры, которые уменьшают активность IR и в меньшей степени IGF-1R, предотвращая доступ субстратов к активированным рецепторам. Делеция гена *Grb10* у мышей приводит к усилению роста и трансдукции сигналов инсулина, а также к повышению толерантности к глюкозе [37]. Сверхэкспрессия Grb10, с другой стороны, приводит к нарушению роста, непереносимости глюкозы и к ИР. mTORC1 фосфорилирует и стабилизирует Grb10, блокируя передачу сигналов инсулина [22]. mTORC2 участвует в деградации IRS-1. Показано, что mTORC2 отрицательно регулирует уровень IRS-1, регулируя стабильность и локализацию белка Fbw8 (F-box and WD repeat domain containing 8), субстрата, взаимодей-

Огляди

ствующего с комплексом куллин-7-Е3-лигаза. mTORC2 фосфорилирует Fbw8, способствуя его транслокации в цитозоль при стимуляции инсулином. Fbw8 опосредует убиквитилирование и деградацию IRS-1, что необходимо для оборота и удаления неактивного IRS-1 в цитозоле [38].

Экспрессия Grb14 повышается в жировой ткани инсулинорезистентных моделей животных и пациентов с диабетом 2-го типа, а мыши с нокаутом Grb14 демонстрируют повышенные толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, что согласуется с ингибирующей ролью Grb14 при передаче сигналов инсулина [1]. Grb10 и Grb14 действуют по сходным механизмам, так как удаление у мышей обоих белков не усиливает передачу сигналов инсулина [8].

Белки семейства супрессоров сигналинга цитокинов (SOCS) являются адаптерными белками, которые действуют как отрицательные регуляторы цитокинов и сигналов фактора роста. Кроме того, белки SOCS, в частности SOCS1 и SOCS3, отрицательно регулируют передачу сигналов инсулина и, таким образом, связывают сигналинг цитокинов с ИР. Их экспрессия повышается при ожирении, и они индуцируют ИР через ингибирование активности тирозинкиназы ИР, конкуренцию за связывание белков IRS с рецептором или направляя белки IRS на деградацию [39].

Trb3 (Tribbles homolog 3) является членом семейства псевдокиназ, которые, как считается, функционируют как переходные белки. Экспрессия Trb3 индуцируется в печени при голодании и диабете и нарушает передачу сигналов инсулина путем связывания с Akt и блокирования его активации. Дефицит Trb3 у мышей повышает толерантность к глюкозе. В культивируемых клетках стимулируемая инсулином активация S6K снижается при сверхэкспрессии Trb3 и увеличивается при уменьшении уровня Trb3. Действие Trb3 в жировой ткани, по-видимому, не зависит от Akt. Таким образом, в то время как инсулин способствует липогенезу, Trb3 стимулирует липолиз путем запуска убиквитинизации и деградации ацетил-СоА-карбоксилазы. Трансгенные мыши, сверхэкспрессирующие Trb3 в жировой ткани, проявляют повышенную чувствительность к инсулину и защищены от ожире-

ния, вызванного диетой, из-за повышенного окисления жирных кислот [1].

Новым отрицательным регулятором сигналинга инсулина является инозитолфосфат IP7. Недавно показано, что инсулин и IGF-1 повышают уровни IP7, что, в свою очередь, ингибирует транслокацию Akt на плазматическую мембрану и последующую активацию, создавая механизм потенциальной обратной связи, который ослабляет передачу сигналов инсулина. Удаление фермента, который катализирует образование IP7 у мышей, повышает чувствительность к инсулину [40].

Регулирование ингибирующим фосфорилированием серина и треонина. Фосфорилирование тирозина имеет большое значение для активации IR/IGF-1R и IRS. Ингибирующее Ser/Thr фосфорилирование IR и особенно IRS-1 и -2 происходит в ответ на цитокины, жирные кислоты, гипергликемию, митохондриальную дисфункцию и стресс ER и на сам инсулин через активацию множественных киназ, преимущественно JNK, IKK, обычные и новые PKC, а также mTORC1/S6K и MAPK. Повышенное фосфорилирование серина IR, ассоциированное с пониженной активностью тирозинкиназы, наблюдалось в ИР-состояниях как у грызунов, так и у людей. Увеличение концентрации cAMP также индуцирует ингибирующее фосфорилирование серина IR в PKA-зависимом режиме [41, 42].

Хотя ингибирующее фосфорилирование серинов IRS-1 происходит по многим разным сайтам [41], наиболее изучена из них модификация по Ser-307. Фосфорилирование IRS-1 по Ser-307 усиливается у тучных и диабетических мышей. Таким образом, сам инсулин может стимулировать фосфорилирование IRS-1 по Ser-307 у людей [43], а мыши с мутацией в IRS-1 Ser307Ala развивают более выраженную ИР, чем контрольные мыши на HFD, указывая, что Ser-307 требуется для поддержания нормальной передачи сигналов инсулина [44].

Липиды через их метаболические продукты, такие как DAG, могут активировать классические (α , β , γ) и новые члены семейства PKC (δ , θ , ϵ) и нарушать сигналинг инсулина, индуцируя множественное фосфорилирование белков IRS и IR по Thr-1336, Thr-1348 и Ser-1305/1306 [45]. Делеция любого члена

нового семейства РКС предотвращает развитие ИР в скелетных мышцах и печени путем снижения фосфорилирования IRS-1 по Ser-307 [46, 47]. Атипичная РКС-ξ также ингибирует передачу сигнала инсулина путем индукции фосфорилирования IRS-1 по серину и фосфорилирования Akt по Thr-34, тем самым препятствуя его рекрутированию в плазматическую мембрану [48].

Другим компонентом петли отрицательной обратной связи трансдукции сигнала инсулина является mTORC1. Активация mTOR и S6K происходит ниже по каскаду от сигналинга инсулина и также ингибирует его, усиливая фосфорилирование серина и уменьшая фосфорилирование остатков тирозина IRS. Так, IRS-1 гиперфосфорилируется и деградирует в фибробластах с нокаутом TSC-2, с конститутивной активацией S6K. mTORC1 также опосредует фосфорилирование и стабилизацию Grb10, что приводит к ингибированию передачи сигналов инсулина [49, 50].

Механизмы ИР

Главной особенностью диабета 2-го типа (СД2) является резистентность к инсулину — состояние, при котором клетки не могут нормально реагировать на инсулин. Это происходит прежде всего на уровне чувствительных к инсулину тканей, таких как печень, мышцы и жир, и может быть вызвано множественными механизмами.

Генетические причины ИР. Мутации в гене IR были идентифицированы в нескольких редких формах тяжелой ИР, включая лепречаунизм, синдром Рабсона - Менденхолла или синдром инсулинорезистентности типа А. Большинство из этих пациентов имеют нонсенс- или миссенс-мутации во внеклеточном лиганд-связывающем домене или внутриклеточном ТК-доме рецептора, что приводит к значительному снижению связывания с инсулином, изменению кинетики связывания или снижению активности ТК. Предполагаются также дефекты промотора, приводящие к уменьшению экспрессии мРНК рецептора. Мутации инсулиновых рецепторов не наблюдались у пациентов с обычным СД2 [1].

Полиморфизм G972R в гене IRS-1 наблюдается с более высокой частотой у пациентов с СД2 и приводит к торможению передачи сигналов инсулина, в основном путем снижения

активности PI3K [51]. Другие исследования продемонстрировали связь между однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) в IRS-1 и СД2 [52, 53]. У пациентов с СД2 зарегистрирована миссенс-мутация AT608R в IRS-1 (достаточно редкая), которая приводит к торможению передачи сигналов инсулина [54].

Полиморфизм M326I в р85α-регуляторной субъединице PI3K идентифицирован у индийских женщин триба Pima и связан с уменьшением распространенности СД2. Однако эта мутация M326I оказывает незначительное влияние на передачу инсулина *in vitro*, снижая связывание р85α с IRS-1 и стимулируя деградацию р85α. Другой полиморфизм в р85α (SNP42) связан с гипергликемией натощак, но его молекулярный механизм до сих пор остается неуизученным [55].

Мутации PTEN при диабете пока не выявлены. Тем не менее в Японии идентифицированы пациенты с полиморфизмами в гене PTEN, один из которых был связан с СД2. Этот SNP вызывал более высокую скорость экспрессии PTEN и снижал индуцированную инсулином активацию Akt в клетках. Было также обнаружено, что индивидуумы с гаплонедостаточностью PTEN страдают ожирением и чувствительны к инсулину, что снижает риск СД2, но увеличивает риск развития рака [56].

У пациентов с диабетом найдена редкая миссенс-мутация (R274H) в Akt2, приводящая к потере активности киназы. Две другие миссенс-мутации (R208K и R467W) также идентифицированы у пациентов с диабетом, но эти мутантные формы киназы проявляют неизменную активность при стимуляции инсулином *in vitro* [57]. У пациентов с СД2 мутация приобретения функции (Q84R) в Grb3 была связана с ИР и снижением стимулированного инсулином фосфорилирования Akt [58]. Мутация в AS160 в сайте 363, образующая преждевременный стоп-кодон, с доминантно-негативным эффектом была идентифицирована у пациента с тяжелой постпрандиальной гиперинсулинемией, что приводило к снижению транспорта глюкозы [59].

Липотоксичность. Одной из особенностей метаболического синдрома является эктопическое накопление липидов, особенно жирных кислот (ФА), которые могут вызывать ИР через множественные механизмы. Ткане-

Огляди

специфическое увеличение содержания липидов в неадипозных тканях дает прямые доказательства липотоксичности. Усиленный гидролиз циркулирующих триглицеридов из-за чрезмерной экспрессии липопротеиновой липазы в мышцах приводит к ИР скелетных мышц, тогда как возрастание транспорта липидов в сердце или печень приводит к липотоксической кардиомиопатии и неалкогольной жировой болезни печени соответственно [60]. Кроме того, многочисленные липидные интермедиаты также способствуют ИР.

При ожирении наблюдается повышение количества циркулирующих свободных жирных кислот (FFA), усиливающих фосфорилирование JNK, IKK, PKC и IRS-1 по Ser307 [61]. Пальмитат играет особую роль в повышении ИР, поскольку он индуцирует ER-стресс, образование цитокинов и активацию JNK. Кроме того, пальмитат активирует NF- κ B, в то время как ингибирование этого пути снижает липид-индуцированную резистентность к инсулину. Интересно отметить, что патогенный эффект пальмитата на ИР скелетных мышц можно отменить путем коинфузии с олеатом, переориентировав его превращение в фосфолипиды и DAG на триглицериды [62]. Это свидетельствует, что FFA индуцирует ИР через множественные механизмы, а комбинации FA могут влиять на передачу сигналов инсулина, и подчеркивает значимость взаимодействия липидов. Было также показано, что DAG индуцирует ИР. Увеличение количества DAG в мышечных клетках приводит к ИР, активируя PKC- θ и индуцируя фосфорилирование IRS-1 по Ser-307. И наоборот, снижение уровня DAG в скелетных мышцах и печени защищало мышей от индуцированной HFD инсулинорезистентности [63].

У пациентов с ожирением и диабетом наблюдалась повышенная концентрация сфинголипида — церамида, которая была связана с тяжелой ИР. Показано, что церамид индуцирует ИР через активацию PKC и JNK [61], а ингибирование синтеза церамида ослабляет ИР. Церамиды также ингибируют активацию Akt, способствуя взаимодействию PP2A с киназой и фосфорилированию Akt по Thr-34 с помощью PKC- ξ , что приводит к снижению ее связывания с PIP₃ [64].

Кроме воздействия на киназы, изменение

состава липидов мембран влияет на сигналинг инсулина. Увеличение отношения насыщенных к ненасыщенным FA наблюдается у пациентов с СД2 и, как полагают, снижает текучесть мембран и чувствительность к инсулину. Увеличение отношения в ER фосфатидилхолина к фосфатидилэтаноламинам приводит к ER-стрессу и связано с ИР [65].

Недавние исследования показали, что в перемещении IR и регуляции метаболизма глюкозы участвует LRP1 (LDL receptor-related protein 1) — потенциальное связующее звено между метаболизмом липопротеинов и глюкозы при диабете. Инактивация LRP1 в печени нарушает передачу сигналов инсулина и подавляет транслокацию GLUT2 на плазменную мембрану. При этом нарушалось фосфорилирование IR, Akt и GSK3 β и наблюдалось неполное подавление генов глюконеогенеза. Интересно, что h-LRP1-/- гепатоциты имели значительно более низкие уровни IR-экспрессии на поверхности клетки, однако степень интернализации IR, индуцированной инсулином, была сходной между h-LRP1-/- и h-LRP1+/+ гепатоцитами. Эти результаты свидетельствуют о том, что экспрессия IR на поверхности клетки зависит от LRP1 [66]. Обработка инсулином первичных гепатоцитов, выделенных из мышей-wt, стимулировала транслокацию LRP1 на клеточную поверхность. Интересно, что транслокация LRP1 ингибировалась пальмитатом. Напротив, ненасыщенные жирные кислоты — олеиновая и линолевая не ингибируют транслокацию LRP1, стимулированную инсулином. Механизм, посредством которого LRP1 транслоцируется на клеточную поверхность после воздействия инсулина, не был до конца ясен, пока LRP1 не был идентифицирован как один из наиболее распространенных белков в GLUT4-содержащих везикул [67].

Воспаление. Ожирение характеризуется развитием состояния хронического низкоуровневого воспаления, которое считается ключевым фактором, способствующим развитию связанной с ожирением ИР [68]. Разрастание жировой ткани происходит в ответ на калорийную перегрузку и ассоциируется с усилением инфильтрации иммунных клеток и последующей провоспалительной реакцией [69]. В этом сценарии задействована

но два особенно важных типа клеток: адипоциты и макрофаги, причем оба они способны секретировать провоспалительные цитокины и индуцировать ИР. Повышенная секреция хемокина MCP-1 адипоцитами стимулирует накопление макрофагов в жировой ткани и вызывает ИР. Удаление MCP-1 или его рецептора CCR2 улучшает чувствительность к инсулину и ослабляет воспалительный процесс у мышей [70]. Повышенная секреция цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β или IL-6, как иммунными клетками, так и адипоцитами наблюдается при ожирении и индуцирует ИР через множественные механизмы, включая активацию серин-треониновых киназ [42, 71], уменьшения содержания IRS-1, GLUT4 и экспрессии PPAR γ [72] или активации SOCS3 в адипоцитах [73]. Другим движущим фактором в связанном с ожирением воспалении является активация Toll-подобных рецепторов (TLR), особенно TLR-2 и TLR-4. TLR принадлежат к врожденной иммунной системе, активируются патоген-ассоциированными молекулярными структурами, такими как LPS, и индуцируют воспаление путем активации пути NF- κ B. TLR экспрессируются повсеместно, и содержание TLR-4 повышено в скелетных мышцах и жировой ткани при ожирении. Интересно, что насыщенные FA также могут активировать этот путь, что указывает на потенциальную роль этих рецепторов в связанном с ожирением воспалением. Мыши с пониженным содержанием сигнальных белков TLR-2- или TLR-4- защищены от ожирения и связанной с ожирением ИР [74, 75].

Гипергликемия. Сама глюкоза в супрафизиологической концентрации способна изменять чувствительность к инсулину в мышцах и жировой ткани, а также снижает секрецию инсулина из β -клеток. Гипергликемия, вызванная снижением транспорта глюкозы в скелетные мышцы, нарушает действие инсулина в печени и жировой ткани и индуцирует ИР через пути, связанные с окислительным стрессом. AGE ингибируют передачу сигналов инсулина путем увеличения фосфорилирование IRS-1 по Ser-307 и формирования метилглиоксаль-IRS-1 аддуктов [76].

Гипергликемия усиливает поток через гексозаминовые и полиольные пути, активирующие JNK. Это способствует ИР в жировой ткани,

скелетных мышцах, печени и поджелудочной железе частично через O-GlcNAцилирование IRS. Кроме того, гипергликемия также приводит к O-GlcNAцилированию IR, что нарушает димеризацию рецептора и активирует фактор транскрипции FOXO1, усиливая экспрессию генов глюконеогенеза [77]. Гипергликемия также активирует PKC, индуцируя синтез de novo DAG, и вызывает ИР посредством формирования комплекса RAGE/IRS-1/Src, активирующим PKC- α и усиливающим фосфорилирование IRS-1 по Ser-307 [78].

Митохондриальная дисфункция и образование ROS. Хотя низкие уровни ROS могут усиливать действие инсулина, высокая концентрация ROS вызывает окислительный стресс. ROS – побочный продукт электронной транспортной цепи и основное следствие митохондриальной дисфункции [79]. Повышенные уровни ROS наблюдаются при ожирении и диабете и могут быть вызваны увеличением потока метаболитов в митохондрии, изменениями митохондриальных белков и сниженной экспрессией антиоксидантных ферментов. Окислительный стресс приводит к активации стресс-киназ, которые индуцируют ИР путем фосфорилирования сериновых остатков IRS [80]. Помимо ROS-опосредованной ИР, изменение митохондриальной динамики в виде усиленного деления митохондрий приводит к ИР, и она может быть ослаблена путем ингибирования деления, что снижает активность киназы p38MAPK и стимулирует активацию IRS-1 и Akt [81]. Нарушение митохондриального окисления FA в печени также приводит к повышению содержания DAG, который активирует PKC- ϵ и снижает фосфорилирование IRS-2 и активность PI3K [82].

ER-стресс. Реакция стресса ER – UPR (unfolded protein response) является адаптивным процессом для обеспечения правильной сборки, созревания и контроля качества белков в ER. Три основных фактора UPR (PERK, IRE1a и ATF6) активируются при ожирении, чтобы ослабить реакцию на несвернутые белки [83]. Мыши с ожирением демонстрировали повышенную активность PERK и IRE1a в жировой ткани и печени, которая способствовала активации JNK, IKK и развитию ИР путем фосфорилирования IRS-1 по Ser-307 [42]. Фактор транскрипции XBP-1 активируется путем сплайсинга при ER-стрессе и стимулирует экспрессию генов молекулярных

Огляди

шаперонов для восстановления гомеостаза ER. Сверхэкспрессия расщепленного XBP-1 снижает ER-стресс, активацию JNK и увеличивает передачу сигналов инсулина, уменьшая фосфорилирование IRS-1 [84].

Заключение

Инсулин и ИФР-1, действующие через специфические RTK, трансдуцируют сигналы через два основных сигнальных пути — PI3K-PDK-1-Akt и Grb2-SOS-Ras-MAPK, которые контролируют пролиферацию, дифференцировку и выживание на клеточном уровне, а также рост и метаболизм в организме. Эти сигнальные пути содержат несколько критических узлов — точек регулирования, дивергенции сигнала и перекрестного регулирования с другими сигнальными каскадами. Сложность этой сигнальной системы обеспечивает разнообразие биологических ответов инсулина и IGF-1. Многие стадии этих каскадов отрицательно регулируются специфическими фосфатазами и ингибирующими белками.

Упомянутыми путями не ограничивается перечень сигнальных механизмов, которые активируются инсулином. Важно отметить, что центральным звеном любого из этих механизмов является активация тех или иных протеинкиназ, которые, в свою очередь, изменяют функции других клеточных белков путем их фосфорилирования. Известно огромное количество субстратов этих протеинкиназ. Это ферменты, элементы цитоскелета, рецепторы, ионные каналы, другие мембранные белки. Особое значение среди субстратов протеинкиназ имеют факторы транскрипции — белки, избирательно регулирующие экспрессию генов. Факторы транскрипции иногда называют третичными мессенджерами. Это выражение подразумевает, что факторы транскрипции принадлежат уже как бы к иной, особой категории мессенджерных механизмов — переносу сигнала в клеточном ядре.

Мы рассмотрели лишь несколько основных сигнальных путей, связанных с опосредованием действия инсулина на клетки-мишени. Безусловно, они не исчерпывают всех путей воздействия этого гормона на клетку. Нельзя поручиться, что в скором времени не будут открыты и другие типы проведения и усиления гормональных сигналов. Широкий спектр метаболических эффектов инсулина в организме свидетельствует, что гормон необходим для

осуществления функционирования всех тканей, органов и физиологических систем, реализации эмоциональных и поведенческих реакций, поддержания гомеостаза, осуществления механизмов приспособления и защиты организма от неблагоприятных факторов среды [85].

Одной из важных проблем остается расшифровка сложного патогенеза ИР. Причины ИР многочисленны, а механизмы многофакторны. В некоторых случаях патология связана с генетическими изменениями, но чаще ИР вызывается клеточными нарушениями, такими как липотоксичность, воспаление, глюкотоксичность, митохондриальная дисфункция и стресс ER, которые приводят к дерегулированию генов и модификации белков, нарушающих действие инсулина и IGF-1. Идентификация новых молекул, влияющих на сигналинг инсулина, и поиск новых уровней контроля, а также лучшее понимание причин и механизмов, ведущих к ИР, имеют большое значение для более эффективного лечения диабета и связанных с ним заболеваний.

Изучению механизма действия гормонов, особенно механизмов действия инсулина на клетки-мишени, посвящалась значительная доля усилий специалистов в области экспериментальной эндокринологии. В прошедшие два-три десятилетия события именно в данной области привели к пониманию, что эндокринология — это не только раздел клинической или экспериментальной медицины, но и общебиологическая теоретическая дисциплина. В настоящее время можно отметить новый этап смены взглядов в данной области науки. Во-первых, установлено, что некоторые «классические» гормоны, возможно, значительная их часть, вырабатываются во многих местах организма, а не только в специализированных железах, а во-вторых, выяснилось, что ряд биорегуляторов неотличимы по механизму действия на клетку от гормонов и даже находятся в эволюционном родстве с ними. Речь идет в первую очередь о ростовых факторах и цитокинах, также осуществляющих свое действие через специфические клеточные рецепторы. Базисная парадигма клеточной эндокринологии в связи с этим существенно расширилась. Еще большую общность процессов, изучаемых молекулярной эндокринологией, выявил существенный прогресс в понимании внутриклеточных механизмов действия различных биорегуляторов. Общность эта основыва-

ється на том, що процес переносу регуляторної інформації с рецепторів на внутриклеточні процеси не зависит от того, идет ли речь о рецепторе какого-либо гормона или иного биорегулятора. Все они используют общие сигнальные пути. Любой из этих регуляторов запускает один или несколько из множества невероятно сложных внутриклеточных механизмов обработки и переноса регуляторной информации. В настоящее время в классификации нуждаются уже не только регуляторы, но и в еще большей степени пути и механизмы опосредования переносимых ими сигналов.

Список использованной литературы

- Boucher J, Kleinriders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6:a009191.
- Gureasko J, Galush WJ, Boykevich S, Sondermann H, Barsagi D, Groves JT, et al. Membrane-dependent signal integration by the Ras activator Son of sevenless. *Nat Struct Mol Biol.* 2008 May;15(5):452-61.
- Avruch J. MAP kinase pathways: the first twenty years. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1773(8):1150-60.
- Cohen P. The twentieth century struggle to decipher insulin signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 Nov;7(11):867-73.
- Gehart H, Kumpf S, Ittner A, Ricci R. MAPK signalling in cellular metabolism: stress or wellness? *EMBO Rep.* 2010;11(11):834-40.
- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 Feb;7(2):85-96.
- Ramos FJ, Langlais PR, Hu D, Dong LQ, Liu F. Grb10 mediates insulin-stimulated degradation of the insulin receptor: a mechanism of negative regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:E1262-6.
- Holt LJ, Lyons RJ, Ryan AS, Beale SM, Ward A, Cooney GJ, Daly RJ. Dual ablation of Grb10 and Grb14 in mice reveals their combined role in regulation of insulin signaling and glucose homeostasis. *Mol Endocrinol.* 2009; 23(9):1406-14.
- Smith FM, Holt LJ, Garfield AS, Charalambous M, Koumanov F, Perry M, et al. Mice with a disruption of the imprinted Grb10 gene exhibit altered body composition, glucose homeostasis, and insulin signaling during postnatal life. *Mol Cell Biol.* 2007 Aug;27(16):5871-86.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and cancer. *Endocrinology.* 2011;152(7):2546-51.
- Farese RV, Sajan MP. Metabolic functions of atypical protein kinase C: «good» and «bad» as defined by nutritional status // *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E385-E394.
- Farese RV, Sajan MP, Yang H, Li P, Mastorides S, Gower WR Jr, et al. Muscle-specific knockout of PKC- δ impairs glucose transport and induces metabolic and diabetic syndromes. *J Clin Invest.* 2007;117:2289-301.
- Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(1):1-10.
- Chang L, Chiang S, Saultier AR. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Medicine.* 2004;10(7-12):65-71.
- Abe T, Hirasaka K, Nikawa T. Involvement of Cbl-b-mediated macrophage inactivation in insulin resistance. *World J Diabetes.* 2017;8(3):97-103.
- Wong RH, Sul HS. Insulin signaling in fatty acid and fat synthesis: a transcriptional perspective. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(6):684-91.
- Farese RV. Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II. *Exp Biol Med.* 2001;226(4):283-95.
- Shimobayashi M, Hall MN. Making new contacts: The mTOR network in metabolism and signalling crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Mar;15(3):155-62.
- Zhao B, Tumaneng K, Guan KL. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal. *Nat Cell Biol.* 2011 Aug 1;13(8):877-83.
- Tumaneng K, Schlegelmilch K, Russell RC, Yimlamai D, Basnet H, Mahadevan N, et al. YAP mediates crosstalk between the hippo and PI(3)K-TOR pathways by suppressing PTEN via miR-29. *Nat Cell Biol.* 2012 Dec;14(12):1322-9.
- Yu FX, Zhao B, Panupinthu N, Jewell JL, Lian I, Wang LH, et al. Regulation of the Hippo-YAP pathway by G-protein-coupled receptor signaling. *Cell.* 2012 Aug 17;150(4):780-91.
- Yoon MS. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in insulin signaling. *Nutrients.* 2017;9(11): E1176.
- Richard AJ, Stephens JM. Emerging roles of JAK-STAT signaling pathways in adipocytes. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(8):325-32.
- Sirvent A, Benistant C, Roche S. Cytoplasmic signalling by the c-Abl tyrosine kinase in normal and cancer cells. *Biol Cell.* 2008;100:617-31.
- Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарев ВМ. Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина. *Журнал НАМН України.* 2012;4:430-7. (Tron'ko ND, Kovzun YeI, Pushkarev VM. The reception and intracellular mechanisms of action of insulin. *Zhurnal NAMN Ukrayini.* 2012; 4: 430-7).
- Gavi S, Shumay E, Wang H, Malbon C. G-protein-coupled receptors and tyrosine kinases: crossroads in cell signaling and regulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(2):46-52.
- Bikman BT, Summers SA. Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4222-30.
- Kowluru A, Matti A. Hyperactivation of protein phosphatase 2A in models of glucolipotoxicity and diabetes: Potential mechanisms and functional consequences. *Biochem Pharmacol.* 2012;84:591-7.
- Ni YG, Wang N, Cao DJ, Sachan N, Morris DJ, Gerard RD, et al. FoxO transcription factors activate Akt and attenuate insulin signaling in heart by inhibiting protein phosphatases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Dec 18;104(51):20517-22.
- Brogna J, Newton AC. PHLIPping the switch on Akt and protein kinase C signaling. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:223-30.
- Andreozzi F, Procopio C, Greco A, Mannino GC, Miele C, Raciti GA, et al. Increased levels of the Akt-specific phosphatase PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase (PHLPP)-1 in obese participants are associated with insulin resistance. *Diabetologia.* 2011 Jul;54(7):1879-87.
- Carracedo A, Pandolfi PP. The PTEN-PI3K pathway: Of feedbacks and cross-talks. *Oncogene.* 2008;27:5527-41.
- Wong JT, Kim PT, Peacock JW, Yau TY, Mui AL, Chung SW, et al. Pten (phosphatase and tensin homologue gene) haploinsufficiency promotes insulin hypersensitivity. *Diabetologia.* 2007 Feb; 50(2): 395-403.
- Chaggar RB, Links PH, Pastor MC, Furber LA, Hawrysh AD, Chamberlain MD, et al. Direct positive regulation of PTEN by the p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 Mar 23;107(12):5471-6.
- Suwa A, Kurama T, Shimokawa T. SHIP2 and its involvement in various diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2010 Jul;14(7):727-37.
- Kagawa S, Soeda Y, Ishihara H, Oya T, Sasahara M, Yaguchi S, et al. Impact of transgenic overexpression of SH2-containing inositol 5'-phosphatase 2 on glucose metabolism and insulin signaling in mice. *Endocrinology.* 2008 Feb; 149(2):642-50.
- Wang L, Balas B, Christ-Roberts CY, Kim RY, Ramos FJ, Kikani CK, et al. Peripheral disruption of the Grb10 gene enhances insulin signaling and sensitivity in vivo. *Mol Cell Biol.* 2007 Sep;27(18):6497-505.
- Kim SJ, DeStefano MA, Oh WJ, Wu CC, Vega-Cotto NM, Finlan M, et al. mTOR complex 2 regulates proper turnover of insulin receptor substrate-1 via the ubiquitin ligase subunit Fbw8. *Mol Cell.* 2012 Dec 28;48(6):875-87.
- Sachithanandan N, Fam BC, Fynch S, Dzamko N, Watt MJ, Wormald S, et al. Liver-specific suppressor of cytokine signaling-3 deletion in mice enhances hepatic insulin sensitivity and lipogenesis resulting in fatty liver and obesity. *Hepatology.* 2010;52(5):1632-42.
- Chakraborty A, Koldobskiy MA, Bello NT, Maxwell M, Potter JJ, Juluri KR, et al. Inositol pyrophosphates inhibit Akt signaling, thereby regulating insulin sensitivity and weight gain. *Cell.* 2010 Dec 10;143(6):897-910.
- Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin

Огляди

- action, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296: E581-E91.
42. Zhang J, Gao Z, Yin J et al. S6K directly phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to promote insulin resistance in response to TNF- α signaling through IKK2. *J Biol Chem.* 2008;283:35375-35382.
 43. Yi Z, Langlais P, De Filippis EA, Luo M, Flynn CR, Schroeder S, et al. Global assessment of regulation of phosphorylation of insulin receptor substrate-1 by insulin in vivo in human muscle. *Diabetes.* 2007;56(6):1508-16.
 44. Copps KD, Hancer NJ, Opore-Ado L, Qiu W, Walsh C, White MF. Irs1 serine 307 promotes insulin sensitivity in mice. *Cell Metab.* 2010 Jan;11(1):84-92.
 45. Turban S, Hajdуч E. Protein kinase C isoforms: Mediators of reactive lipid metabolites in the development of insulin resistance. *Growth Regul.* 2011;585:269-74.
 46. Mack E, Ziv E, Reuveni H, Kalman R, Niv MY, Jorns A, et al. Prevention of insulin resistance and b-cell loss by abrogating PKC ϵ -induced serine phosphorylation of muscle IRS-1 in Psammomys obesus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 Oct;24(7):577-84.
 47. Bezy O, Tran TT, Pihlajamaki J, Suzuki R, Emanuelli B, Winnay J, et al. PKC δ regulates hepatic insulin sensitivity and hepatosteatosis in mice and humans. *J Clin Invest.* 2011 Jun 1;121(6):2504-17.
 48. Powell DJ, Turban S, Gray A, Hajdуч E, Hundal HS. Intracellular ceramide synthesis and protein kinase C ξ activation play an essential role in palmitate-induced insulin resistance in rat L6 skeletal muscle cells. *Biochem J.* 2004 Sep 1;382(Pt 2):619-29.
 49. Hsu PP, Kang SA, Rameseder J, Zhang Y, Ottina KA, Lim D, et al. The mTOR-regulated phosphoproteome reveals a mechanism of mTORC1-mediated inhibition of growth factor signaling. *Science.* 2011 Jun;332(6035):1317-22.
 50. Yu Y, Yoon SO, Pouligiannis G, Yang Q, Ma XM, Villén J, et al. Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling. *Science.* 2011 Jun 10;332(6035):1322-6.
 51. Hribal ML, Tornei F, Pujol A, Menghini R, Barcaroli D, Lauro D, et al. Transgenic mice overexpressing human G972R IRS-1 show impaired insulin action and insulin secretion. *J Cell Mol Med.* 2008 Oct;12(5b):2096-2106.
 52. Burguete-Garcia AI, Cruz-Lopez M, Madrid-Marina V, Lopez-Ridaura R, Hernandez-Avila M, Cortina B, et al. Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of a national health survey in Mexico: a candidate gene study. *Metabolism* 2010;59:38-45.
 53. Martinez-Gomez LE, Cruz M, Martinez-Nava GA. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet.* 2011;75:612-20.
 54. Esposito DL, Li Y, Vanni C, Mammarella S, Veschi S, Della Loggia F, et al. A novel T608R missense mutation in insulin receptor substrate-1 identified in a subject with type 2 diabetes impairs metabolic insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1468-75.
 55. Barroso I, Luan J, Middelberg RP, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in b-cell function as well as insulin action. *PLoS Biol.* 2003 Oct;1(1): E20.
 56. Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, Rudge SA, Zhang Q, Lachlan KL, et al. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. *N Engl J Med.* 2012 Sep 13;367(11):1002-11.
 57. Tan K, Kimber WA, Luan J, Soos MA, Semple RK, Wareham NJ, et al. Analysis of genetic variation in Akt2/PKB- β in severe insulin resistance, lipodystrophy, type 2 diabetes, and related metabolic phenotypes. *Diabetes.* 2007;56(3):714-9.
 58. Prudente S, Scarpelli D, Chandalia M, Zhang YY, Morini E, Del Guerra S, et al. The TRIB3 Q84R polymorphism and risk of early-onset type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):190-6.
 59. Dash S, Sano H, Rochford JJ, Semple RK, Yeo G, Hyden CS, et al. A truncation mutation in TBC1D4 in a family with acanthosis nigricans and postprandial hyperinsulinemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Jun 9;106(23):9350-5.
 60. Koonen DP, Jacobs RL, Febbraio M, Young ME, Soltys CL, Ong H, et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes.* 2007 Dec;56(12):2863-71.
 61. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: Modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest.* 2008;118:2992-3002.
 62. Peng G, Li L, Liu Y, Pu J, Zhang S, Yu J, et al. Oleate blocks palmitate-induced abnormal lipid distribution, endoplasmic reticulum expansion and stress, and insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology.* 2011 Jun;152(6):2206-18.
 63. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: Unravelling the mechanism. *Lancet.* 2010;375:2267-77.
 64. Blouin CM, Prado C, Takane KK, Lasnier F, Garcia-Ocana A, Ferré P, et al. Plasma membrane subdomain compartmentalization contributes to distinct mechanisms of ceramide action on insulin signaling. *Diabetes.* 2010 Mar;59(3):600-10.
 65. Fu S, Yang L, Li P, Hofmann O, Dicker L, Hide W, et al. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature.* 2011 May 26;473(7348):528-31.
 66. Au DT, Strickland DK, Muratoglu SC. The LDL receptor-related protein 1: at the crossroads of lipoprotein metabolism and insulin signaling. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8356537.
 67. Jedrychowski MP, Gartner CA, Gygi SP, Zhou L, Herz J, Kandror KV, et al. Proteomic analysis of GLUT4 storage vesicles reveals LRP1 to be an important vesicle component and target of insulin signaling. *J Biol Chem.* 2010 Jan 1;285(1):104-14.
 68. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med.* 2012 Mar 6;18(3):363-74.
 69. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011;121:2094-101.
 70. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2006 Jan;116(1):115-24.
 71. Fan Y, Yu Y, Shi Y, Sun W, Xie M, Ge N, et al. Lysine 63-linked polyubiquitination of TAK1 at lysine 158 is required for tumor necrosis factor α - and interleukin-1 β -induced IKK/NF- κ B and JNK/AP-1 activation. *J Biol Chem.* 2010 Feb 19;285(8): 5347-60.
 72. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology.* 2007 Jan;148(1):241-51.
 73. Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol.* 2005 Feb;25(4):1569-75.
 74. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Nov;116(11):3015-25.
 75. Himes RW, Smith CW. Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model. *FASEB J.* 2010;24:731-9.
 76. Riboulet-Chavey A, Pierron A, Durand I, Murdaca J, Giudicelli J, Van Obberghen E. Methylglyoxal impairs the insulin signaling pathways independently of the formation of intracellular reactive oxygen species. *Diabetes.* 2006 May;55(5):1289-99.
 77. Housley MP, Rodgers JT, Udeshi ND, Kelly TJ, Shabanowitz J, Hunt DF, et al. O-GlcNAc regulates FoxO activation in response to glucose. *J Biol Chem.* 2008 Jun 13;283(24):16283-92.
 78. Cassese A, Esposito I, Fiory F, Barbagallo APM, Paturzo F, Mirra P, et al. In skeletal muscle advanced glycation end products (AGEs) inhibit insulin action and induce the formation of multimolecular complexes including the receptor for AGEs. *J Biol Chem.* 2008 Dec 26;283(52):36088-99.
 79. Chang YC, Chuang LM. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: From molecular mechanism to clinical implication. *Am J Transl Res.* 2010;2:316-31.
 80. Dokken BB, Saengsirisuwan V, Kim JS, Teachey MK, Henriksen EJ. Oxidative stress-induced insulin resistance in rat skeletal muscle: Role of glycogen synthase kinase-3. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Mar;294(3):E615-21.
 81. Jheng HF, Tsai PJ, Guo SM, Kuo LH, Chang CS, Su IJ, et al. Mitochondrial fission contributes to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle. *Mol Cell Biol.* 2012 Jan;32(2):309-19.
 82. Zhang D, Liu ZX, Choi CS, Tian L, Kibbey R, Dong J, et al. Mitochondrial dysfunction due to long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency causes hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 Oct 23;104(43):17075-80.
 83. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory

basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140:900-17.

84. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004 Oct 15;306(5695):457-61.
85. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2052-9.

(Надійшла до редакції 23.11.2018 р.)

Рецепція та внутрішньоклітинні механізми дії інсуліну (частина 2)

**М.Д. Тронько, О.І. Ковзун, В.В. Пушкарьов,
Л.К. Соколова, В.М. Пушкарьов**

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

Резюме. В огляді аналізуються механізми, що беруть участь у рецепції та проведенні сигналів інсуліну в клітинах-мішенях. Описано структуру рецептора, механізм його активації та передачі сигналу гормону нижчим ланкам інсулінового каскаду. Охарактеризовано основні сигнальні шляхи, що беруть участь у трансдукції, посиленні та пригнічненні сигналу інсуліну.

Ключові слова: рецептори інсуліну, субстрати рецептора інсуліну, сигнальні шляхи інсуліну, інсулінорезистентність.

Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 2)

**N.D. Tronko, E.I. Kovzun, V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova,
V.M. Pushkarev**

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

Abstract. The review analyzes the mechanisms involved in the reception and transduction of insulin signals in target cells. The structure of the receptor, the mechanism of its activation and the transduction of the hormone signal to the downstream cascades are described. The main signaling pathways involved in transduction, amplification and suppression of insulin signal are characterized. As illustrations, the most commonly used posters of CellSignal.com are used as the most complete and well-designed ones.

Keywords: insulin receptors, insulin receptor substrates, insulin signaling pathways, insulin resistance.

А.В. Гарницкая

Применение метаболической терапии в патогенетическом лечении пациентов с синдромом диабетической стопы

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Резюме. Согласно современным рекомендациям, в лечении синдрома диабетической стопы (СДС) наряду с интенсивным контролем углеводного и липидного обмена необходимо использовать стратегию раннего применения средств, способствующих патогенетической коррекции диабетических полинейропатии и ангиопатии — основных звеньев в развитии поражения тканей нижних конечностей. Средства метаболической терапии могут противодействовать влиянию таких патогенетических факторов, как хроническая гипергликемия, активация полиолового пути, оксидативный стресс, гликирование структурных, транспортных и рецепторных белков, нарушение роста и регенерации нервов. Своевременное назначение препаратов альфа-липоевой кислоты, ингибиторов альдозоредуктазы, витаминов группы В, антиромботических препаратов, а также предотвращение процессов гликирования и стимуляция ростовых факторов нервов могут замедлить или предотвратить переход СДС в гнойно-некротическую форму, т.е. снизить риск образования трофических язв и ампутации.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, нейрососудистые механизмы, метаболическая терапия, альфа-липоевая кислота, ингибиторы альдозоредуктазы.

Поздние осложнения сахарного диабета (СД) развиваются постепенно в течение длительного времени. Чем больше продолжительность заболевания и чем хуже оно компенсировано, тем выше риск диабетических осложнений. В связи

с непрерывным ростом количества больных СД, работники практического здравоохранения во всем мире вынуждены уделять все больше внимания основным осложнениям диабета [17].

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений СД является синдром диабетической стопы (СДС). Это сборное понятие объединяет группу поздних осложнений диабета, определя-

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

емое как «патологическое состояние стоп при СД, связанное с патологией периферических нервов, сосудов, костей, кожи и мягких тканей стопы, приводящей к развитию хронических язвенных состояний, костно-деструктивных изменений и инфекционно-некротических поражений» [3, 7, 8].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что СДС формируется у 20-50% больных диабетом, а частота образования язв стопы составляет до 2%, что обуславливает вероятность высокой ампутации, оцениваемую приблизительно в 1% [10, 17]. После первой ампутации 30% больных с СДС подвергаются ампутации второй конечности в течение 1-3 лет, а через 5 лет их число достигает 54% [5-7]. Большинство ампутаций проводятся в случаях перехода СДС в гнойно-язвенную форму, когда у пациентов возникают трофические язвы нижних конечностей. Из этих язв только 2/3 окончательно излечиваются, а остальные могут привести к ампутации. Среднее время лечения язвы составляет примерно 6 месяцев. И язвы, и ампутации наносят огромный ущерб качеству жизни людей, приводя к общественной изоляции и психологическому стрессу [22]. СДС является также значительной экономической проблемой, поскольку ампутация требует длительной госпитализации, реабилитации, создает потребность в домашнем уходе и социальном обеспечении [2, 3, 41].

Основными патогенетическими моментами в развитии СДС считаются диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) и ангиопатия, тесная взаимосвязь которых подчеркивается термином «ангионейропатия».

Последствия заболевания сосудистой системы являются одним из наиболее деструктивных осложнений СД. Как макро-, так и микрососудистые нарушения в конечном итоге вызывают заболевание периферических сосудов, приводя к ишемии нижних конечностей и снижению заживляемости даже небольших повреждений, которые могут переходить в язвы. Сообщают, что частота периферической ангиопатии среди больных СД в США составляет от 9,5% до 12,5%, что значительно выше, чем в общей популяции (4,5%) [31].

Недостаточность *vasa nervorum* играет важную роль в патогенезе ДПН. При СД происходят изменения сосудов и соединительнотканых образований нервных стволов в виде пролифе-

рации и гипертрофии эндотелиальных клеток, истончения и расслоения базальной мембраны капилляров. Это затрудняет транскапиллярный обмен, селективную фильтрацию биологических жидкостей и обменную диффузию, препятствует удалению продуктов обмена и поступлению питательных веществ и кислорода, в результате нарушается трофика нервной ткани. В 30% случаев микроангиопатия приводит к гнойно-некротическим осложнениям в области нижних конечностей [7].

Диабетическая периферическая нейропатия — это генерализованная дисфункция нервов, которая может затрагивать автономные, моторные и сенсорные функции (рис.). Распространенность ДПН колеблется от 16% до 66%, увеличиваясь с продолжительностью заболевания и при его плохой компенсации [11]. Метаболические механизмы патогенеза диабетической нейропатии включают: активацию полиолового пути окисления глюкозы с накоплением сорбитола и фруктозы, сниженную активность Na^+/K^+ -АТФазы, снижение уровня глутатиона и увеличение содержания гомоцистеина, дефицит оксида азота и повышенную продукцию свободных радикалов кислорода. В условиях хронической гипергликемии повышается образование гликированного гемоглобина, обладающего низким сродством к кислороду, возникает дисгемическая гипоксия, которая переключает энергетический метаболизм нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз, приводя к развитию кислородного и энергетического дефицита. Кроме того, нарушается обмен эссенциальных жирных кислот, активируется неферментативное гликирование мембранных и цитоплазматических белков, нарушается продукция нейротрофических факторов, что также ведет к повреждению клеточных мембран, дегенерации и гибели нейронов путем апоптоза [11, 26].

Периферическая нейропатия может проявляться в виде снижения способности ощущать изменения температуры, вибрацию, давление и, что наиболее серьезно, боль. Некоторые пациенты имеют болевую форму сенсорной нейропатии, которая включает такие симптомы, как жжение и покалывание (парестезии) [20, 21]. Для выявления диабетической ангионейропатии исследуют вибрационную, тактильную и температурную чувствительность; проводят лазерное исследование кожного кровотока, ка-

Огляди

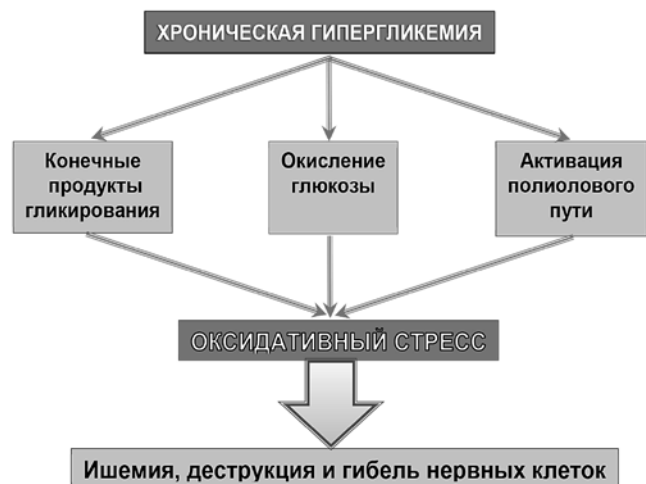


Рис. Этиопатогенез диабетической полинейропатии (IDF 2017).

пиллароскопию, полярографию, чрезкожное определение напряжения кислорода; ультразвуковую доплерографию с определением лодыжечно-плечевого индекса и линейной скорости кровотока; дуплексное сканирование артерий; рентгенографию костей стопы на предмет выявления остеоартропатии и деформаций, денситометрию; ангиографию [4].

Для СДС характерно поражение дистальных отделов длинных нервов, а также нарушение трофики тканей, приводящее к гипотрофии кожи, связок, сухожилий, мышц и костей нижних конечностей. Особенно часто подвержены СДС пожилые пациенты с диабетом, у которых чаще встречаются диабетическая нейропатия, деформация стоп, заболевание периферических артерий. Выделяют три клинические формы диабетической стопы: нейропатическую (16,3-23%), нейроишемическую (60-68,5%), ишемическую (15,2-17%) [7].

Чтобы иметь возможность уменьшить последствия диабетической ангионейропатии, которые приводят к развитию СДС и его гнойно-некротических осложнений, крайне важно воздействовать на метаболические нарушения, присутствующие при этом состоянии. Этиопатогенетическое лечение СДС как мультифакторного заболевания, которое развивается при СД на основе нейрососудистых и метаболических нарушений, предусматривает медикаментозное лечение, предотвращающее возникновение нейропатии (первичная профилактика) или замедляющее прогрессирование существующего нейропатического повреждения (вторичная профилактика).

На основе анализа имеющегося клинического опыта лечения СДС экспертами Международной диабетической федерации (IDF) разработаны клинические рекомендации, которые постоянно обновляются с учетом новых достижений (табл.).

Достижение компенсации углеводного обмена является основным правилом при консервативном лечении поражения нижних конечностей у больных СД. Эффективность интенсивного снижения гликемии в плане первичной и вторичной профилактики нейропатии и микрососудистых нарушений при диабете 1-го и 2-го типов доказана в исследованиях DCCT и UKPDS [12, 38].

Однако практика показала, что только лишь строгий гликемический контроль не может ни предотвратить развитие диабетических микрососудистых осложнений, ни способствовать восстановлению развившихся нарушений. Этот феномен объясняется с точки зрения современной теории «метаболической памяти», в основе которой лежит положение о том, что риск диабетических осложнений обусловлен эпигенетическими изменениями, вызванными окислительным стрессом, неферментативным гликированием белков и хроническим воспалением. С клинической точки зрения эта теория подразумевает необходимость очень раннего

Таблица. Патогенетическая терапия диабетической ангионейропатии [17]

Патофизиологический механизм	Используемые препараты	Цель
Хроническая гипергликемия	Противодиабетическая фармакотерапия (инсулин и пероральные средства)	Достижение адекватного гликемического контроля
Активация полиолового пути	Ингибиторы альдозоредуктазы	Снижение содержания сорбитола в нервах
Окислительный стресс	Альфа-липоевая кислота, глутатион	Снижение уровня свободных радикалов кислорода
Конечные продукты гликирования (КПГ)	Аминогуанидин, высокие дозы тиамина и никотинамида	Уменьшение накопления КПГ
Гипоксия нервов	Нитраты, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов	Улучшение эндоневрального кровотока
Дегенерация нервов	Рекомбинантный ростовой фактор нервов, аналоги АКТГ	Усиление регенерации нервов

агрессивного лечения с целью скорейшей нормализации метаболического контроля. Также для минимизации долгосрочных осложнений диабета может оказаться полезным использование терапевтических агентов, способных уменьшить влияние свободнорадикальных процессов [33].

Ингибиторы альдозоредуктазы (АР) как средства, подавляющие полиоловый путь (путем снижения экспрессии гена АР) и повышающие активность антиоксидантных ферментов [19], показали умеренную клиническую эффективность, проявляющуюся в сохранении или улучшении скорости нервной проводимости. Кроме того, пациенты сообщали об уменьшении субъективных симптомов, связанных с ДПН, при минимальных побочных эффектах [18, 24, 30].

Альфа-липоевая кислота (АЛК, тиоктовая кислота) является мощным средством против свободных радикалов и входит в состав собственной антиоксидантной защитной системы организма. Это свойство АЛК особенно важно при СДС, поскольку именно оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе данного состояния.

Механизмы действия АЛК при экспериментальной диабетической нейропатии включают снижение окислительного стресса наряду с улучшением эндоневрального кровообращения, повышением скорости нервной проводимости и ряда других показателей нервной функции. В результате метаанализа ряда рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (ALADIN I-III, DEKAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN II) с высоким уровнем доказательности (класс 1a) продемонстрирована безопасность и эффективность применения препаратов АЛК в патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Показано, что введение АЛК эффективно облегчает нейропатические симптомы (не только боль, но и парестезии и онемение), а также увеличивает мышечную силу [15, 25]. АЛК уменьшает нейропатический сенсорный дефицит, который является фактором риска формирования СДС и возможной ампутации. По сравнению с другими анальгетическими препаратами АЛК лучше переносится, имеет более быстрое начало действия и может использоваться при наличии автономной сердечно-сосудистой нейропатии. В клинической практике АЛК рекомендуется применять у пациентов

с ранними нейропатогенными нарушениями и симптомами, у которых клиническое улучшение более вероятно [1, 26, 28, 39, 42]. Обнаружено, что, кроме антиоксидантного и нейропротекторного эффекта, АЛК способствует снижению массы тела и нормализации триглицеридемии у пациентов с ожирением и СД 2-го типа [27, 29], а также оказывает положительное влияние на периферическую чувствительность к инсулину [14].

Формирование **конечных продуктов гликирования (КПГ)** (Advanced glycation end products, AGE) признано важным патофизиологическим механизмом в развитии ДПН и СДС [40]. КПГ могут приводить к повреждению нервов и сосудов посредством нескольких механизмов. В их числе называют гликирование структурных и функциональных протеинов, в том числе миелиновых оболочек нервов и аксональных цитоскелетных белков; накопление КПГ во внеклеточном матриксе, вызывающее aberrантные сшивки; связывание циркулирующих КПГ со специфическими рецепторами (РКПГ) на разных типах клеток, в том числе на эндотелиальных и шванновских клетках; активацию ключевых клеточных сигнальных путей с последующей модуляцией экспрессии генов, а также образование внутриклеточных КПГ, приводящих к нейтрализации оксида азота и нарушению функции факторов роста [16]. Высокая внутриклеточная концентрация глюкозы является важным триггером процессов гликирования, приводя к образованию глиоксалей, которые гликируют белки, образуя КПГ внутри и вне клеток. Окислительный стресс усугубляет эти процессы и, в свою очередь, поддерживается взаимодействием между КПГ и РКПГ, которое стимулирует экспрессию ядерного фактора (NF)-каппа В и опосредуемых им провоспалительных генов, приводя в конечном итоге к неврологической дисфункции [32].

Терапевтической стратегией для уменьшения гликирования является предотвращение образования метилглиоксаля с помощью препаратов никотинамида и тиамин в высоких дозах; изучается возможность применения антагонистов РКПГ и индукторов ферментативной защиты против гликирования [34]. Показаны положительные эффекты ингибитора неферментативного гликирования аминогуанидина на уровни провоспалительных цитокинов и заживление

Огляди

ран у людей с диабетом и животных с экспериментальной ДПН [36, 37].

Для лечения нейрососудистых осложнений диабета сегодня применяется унитарный подход к терапии диабетической нейропатии и периферической ангиопатии в комплексе с **анти-тромбоцитарной терапией**. Это обусловлено тем, что при СД нарушается баланс между системами коагуляции и фибринолиза, приводя к высокому риску тромботических осложнений и ССЗ [13]. Коррекции нарушений гемостаза способствуют также антигипергликемические, инсулинсенситизирующие, липотропные препараты. Отмечены противотромботические эффекты метформина, статинов и тиазолидиндионов. Применение аспирина может препятствовать образованию плотных и плохо поддающихся фибринолизу сгустков [9].

Сосудорасширяющие препараты помогают улучшить периферическое кровоснабжение, в том числе повысить эндоневральный кровоток, уменьшая гипоксию нервов. К вазодилаторам, улучшающим нервную функцию, относятся блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента I (АПФ-I) и нитраты.

Развитие и рост нейронов стимулируются факторами роста нервов (ФРН) и нейротрофическими факторами. Аналоги ФРН и АКТГ обычно присутствуют в нейронных мембранах и способствуют нейрональной регенерации. ФРН является перспективным агентом, проявляющим полезные эффекты как в отношении ДПН, так и для заживления язвы. Исследования на животных моделях диабета выявили трофическое действие ФРН на мелкие С-волокна [35]. Систематический анализ рандомизированных клинических испытаний применения 11 различных ростовых факторов у больных СД 1-го и 2-го типов с язвой стопы показал обнадеживающие результаты данного вида терапии, однако для определенного заключения требуются дополнительные исследования с более высоким уровнем доказательности [23].

Список использованной литературы

1. Алексеев МН. Влияние α -липоевой кислоты и мексидола на симптоматику дистальной симметричной полинейропатии у больных сахарным диабетом с начальными проявлениями синдрома диабетической стопы. Дис. канд. мед. наук, Челябинск, 2009, 103 с. (Alexeev MN. Influence of α -lipoic acid and mexidol on the symptomatology of distal symmetric polyneuropathy in patients

- with diabetes mellitus with initial manifestations of diabetic foot syndrome. Dis. cand. med. nauk, Chelyabinsk, 2009, 103 p.).
2. Белозерцева ЮП, Курлаев ПП, Гриценко ВА. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификации и лечение. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016;1:69-78. (Belozertseva YuP, Kurlaev PP, Gritsenko VA. Diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classification and treatment. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye». 2016;1:69-78).
3. Галстян ГР, Токмакова АЮ, Егорова ДН, Митиш ВА. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. 2015;3:63-83. (Galstyan GR, Tokmakova AYU, Egorova DN, Mitish VA. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Rany i ranevyye infektsii. 2015;3:63-83).
4. Ерошкин СН. Этапы комплексного лечения пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014;7:1-10. (Eroshkin SN. Stages of complex treatment of patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2014;7:1-10).
5. Кисляков ВА, Оболенский ВН, Юсупов ИА. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению. РМЖ «Медицинское обозрение». 2016;12(7):768-70. (Kislyakov VA, Obolensky VN, Yusupov IA. Diabetic foot syndrome: a comprehensive approach to treatment. RMZh «Meditsinskoye obozreniye». 2016;12 (7):768-70).
6. Корейба КА. Хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений нейропатической формы синдрома диабетической стопы. Практическая медицина. 2016;5(97):34-8. (Korejba KA. Surgical treatment of purulent-necrotic complications of the neuropathic form of diabetic foot syndrome. Prakticheskaya meditsina. 2016;5(97):34-8).
7. Минаков ОЕ, Андреев АА, Остроушко АП. Синдром диабетической стопы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017;10(2):165-73. (Minakov OE, Andreev AA, Ostroushko AP. The diabetic foot syndrome. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2017;10(2):165-73).
8. Удовиченко ОВ, Берсенева ЕА, Мешков ДО. Актуальные вопросы разработки и применения автоматизированных информационных систем для оценки эффективности работы амбулаторных кабинетов «диабетическая стопа». Вестник современной клинической медицины. 2016;9(1):64-70. (Udovichenko OV, Berseneva EA, Meshkov TO. Topical issues of the development and use of automated information systems to assess the performance of outpatient departments of «diabetic foot». Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2016;9(1):64-70).
9. Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2010;7(4):260-73.
10. Bobircă F, Mihalache O, Georgescu D, Pătrașcu T. The new prognostic-therapeutic index for diabetic foot surgery-extended analysis. Chirurgia (Bucur). 2016 Mar-Apr;111(2):151-5.
11. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005; 28(4):956-62.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
13. Deguchi T, Rosales RL, Hashiguchi T, Arimura K. Antiplatelet therapy, diabetic neuropathy and peripheral vascular disease: A unitary approach. J Diabetes Metab. 2012, S5005.
14. Genazzani AD, Shefer K, Della Casa D. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. J Endocrinol Invest. 2018;41(5):583-90.
15. Han Y, Wang M, Shen J. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Minerva Endocrinol. 2018;43 (1):11-8.
16. Huijberts MS, Schaper NC, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and diabetic foot disease. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(1):19-24.
17. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. Diabetes Res Clin Pract. 2017 May;127:285-7.
18. Kawai T, Takei I, Tokui M. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2

- diabetes, in relation to suppression of N(ϵ)-carboxymethyl lysine. *J Diabetes Complications*. 2010;24(6):424-32.
19. Li QR, Wang Z, Zhou W. Epalrestat protects against diabetic peripheral neuropathy by alleviating oxidative stress and inhibiting polyol pathway. *Neural Regen Res*. 2016;11(2):345-51.
 20. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:45-74.
 21. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, et al. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:234-5.
 22. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJM. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diab Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:169-78.
 23. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 28;(10): CD008548.
 24. Matsuoka K, Sakamoto N, Akanuma Y, Hotta N, Shichiri M, Toyota T, et al. A long-term effect of epalrestat on motor conduction velocity of diabetic patients: ARI-Diabetes Complications Trial (ADCT). *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Sep;77 Suppl 1:S263-8.
 25. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012, 2012, 456279.
 26. Miranda-Massari JR, Gonzalez M, Jimenez F, Allende-Vigo MZ, Duconge J. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6(4):260-73.
 27. Okanović A, Prnjavorac B, Jusufović E, Sejdinović R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica)*. 2015;12(2):122-7.
 28. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(18):2721-31.
 29. Pashaj A, Xia M, Moreau R. α -Lipoic acid as a triglyceride-lowering nutraceutical // *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93(12):1029-41.
 30. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Complications*. 2010;24(5):354-60.
 31. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):738-43.
 32. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des*. 2008;14(10):953-61.
 33. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The «Metabolic memory» theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients*. 2017 May;9(5):437.
 34. Thornalley PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *Int Rev Neurobiol*. 2002;50:37-57.
 35. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Burns Trauma*. 2011;1(1):68-76.
 36. Tian M, Qing C, Niu Y. Effect of aminoguanidine intervention on neutrophils in diabetes inflammatory cells wound healing. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(10):635-42.
 37. Tian M, Qing Ch, Niu Y. Aminoguanidine cream ameliorates skin tissue microenvironment in diabetic rats. *Arch Med Sci*. 2016;12(1):179-87.
 38. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ*. 1998;12:703-13.
 39. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud*. 2009;6(4):230-6.
 40. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1043:598-604.
 41. World Health Organization Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases. Report of the 2015 global survey. Geneva: WHO. 2015.
 42. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol*. 2004;3(3):173-89.

(Надійшла до редакції 09.11.2018 р.)

Застосування метаболічної терапії в патогенетичному лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи

А.В. Гарницька

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Відповідно до сучасних рекомендацій, у лікуванні синдрому діабетичної стопи (СДС), поряд з інтенсивним контролем вуглеводного і ліпідного обміну, необхідно використовувати стратегію раннього застосування засобів, що сприяють патогенетичній корекції діабетичної полінейропатії та ангиопатії — основних ланок у розвитку ураження тканин нижніх кінцівок. Засоби метаболічної терапії можуть протидіяти впливу таких патогенетичних чинників, як хронічна гіперглікемія, активація поліолового шляху, оксидативний стрес, глікування структурних, транспортних і рецепторних білків, порушення росту і регенерації нервів. Своєчасне призначення препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, інгібіторів альдозоредуктази, вітамінів групи В, антитромботичних препаратів, а також запобігання процесам глікування і стимуляція ростових факторів нервів може уповільнити або запобігти переходу СДС у гнійно-некротичну форму, тобто знизити ризик утворення трофічних виразок і ампутації.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, нейросудинні механізми, метаболічна терапія, альфа-ліпоєва кислота, інгібітори альдозоредуктази.

Application of metabolic therapy in pathogenetic treatment of patients with diabetic foot syndrome

A.V. Garnitskaya

PL. Shupik National Medical Academy for Postgraduate Education, Department of Diabetology

Abstract. According to modern recommendations concerning the treatment of diabetic foot syndrome, it is necessary along with intensive control of carbohydrate and lipid metabolism, to use the strategy of early application of agents that promote pathogenetic correction of diabetic polyneuropathy and angiopathy, the main links in the development of lesions of lower extremity tissues. Means of metabolic therapy can counteract the influence of such pathogenetic factors as chronic hyperglycemia, activation of the polyol pathway, oxidative stress, glycation of structural, transport and receptor proteins, disruption of nerve growth and regeneration. Timely administration of alpha-lipoic acid, aldose reductase inhibitors, B-group vitamins, antithrombotics, prevention of glycation and stimulation of nerve growth factors can slow or prevent the passage of SDS into a purulent-necrotic form, reducing the risk of trophic ulceration and amputation.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, neurovascular mechanisms, metabolic therapy, alpha-lipoic acid, aldose reductase inhibitors.

Обоснование необходимости коррекции селенового статуса при лечении тиреопатологии у населения Украины (обзор литературы и собственные наблюдения)

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Резюме. В обзоре проанализирована представленная в научных публикациях доказательная база, свидетельствующая о значимости селена для обеспечения нормального функционирования щитовидной железы (ЩЖ). Приведены современные представления об участии селена в образовании тиреоидных гормонов, их распределении по органам и системам, а также в их периферическом метаболизме. Конкретизирована роль основных селенопротеинов, участвующих в этих процессах. Приведены данные PubMed относительно обеспеченности селеном жителей европейских стран, которая в основном оценивается как субоптимальная, а ряде стран — как недостаточная. Приведены результаты собственных исследований уровня селена в волосах лиц женского пола с тиреопатологией, проживающих в различных регионах Украины. На основании данных обзора литературы и собственных наблюдений автор акцентирует внимание на актуальности проблемы селенодефицита для Украины и на необходимости расширения исследований в данном направлении, поскольку сегодня имеются возможности с помощью селеносодержащих препаратов повысить эффективность профилактики и лечения различной тиреопатологии.

Ключевые слова: тиреопатология, селен, эпидемиология селенодефицита.

К настоящему времени накоплена значительная доказательная база, свидетельствующая о важности селена (Se) для нормального функционирования щитовидной железы

(ЩЖ). Установлено, что ЩЖ человека содержит больше Se на 1 г ткани, чем любой другой орган [1, 2]. На фоне относительно легкого селенодефицита у детей грудного возраста и у лиц старше 65 лет снижается соотношение уровней трийодтиронина и тироксина (Т3/Т4). Такой тиреоидный дисбаланс определял-

* Адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

© О.А. Гончарова

ся при уровне Se в крови ниже 0,9 мкмоль/л [3, 4]. В шотландском исследовании установлено, что этот тиреоидный дисбаланс коррелировал со снижением уровня Se в плазме крови населения страны после замены богатой Se пшеницы из Канады и США на селенодефицитное зерно из европейских стран [5].

Установлено, что в некоторых регионах с тяжелым йододефицитом сопутствующий дефицит Se повышает тяжесть гипотиреоза и приводит к микседематозному кретинизму [6]. В то же время показано, что адекватное обеспечение Se защищает ЩЖ от повреждения на фоне излишка назначенного йода в условиях сосуществования обоих дефицитов [7].

Во Франции проведено исследование, в котором у больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) установлена обратная связь между содержанием в сыворотке крови селена и объемом ЩЖ, а также выраженностью гипотиреозности ЩЖ в условиях дефицита селена [8]. У детей с диффузным нетоксическим зобом, проживающих на территориях йодо- и селенодефицита, применение только препаратов йода не уменьшает объем ЩЖ [9]. Имеются данные (исследования SU.VI.MAX, Франция), что назначение Se при АИТ уменьшает поражение ткани ЩЖ, о чем свидетельствует динамика тиреоидной эхоструктуры [10, 11]. На основании этого авторами сделан вывод о протекторной роли Se при аутоиммунной патологии.

В 2011 г. опубликованы результаты популяционного исследования в Дании о том, что низкий уровень Se в плазме крови коррелировал с риском формирования множественных узлов ЩЖ размером более 10 мм [12]. В Египте выявлен низкий уровень Se в плазме крови пациентов с многоузловым зобом [13]. Есть несколько гипотез относительно механизмов повышения риска возникновения узлов у пациентов с селенодефицитом, и они в основном касаются нарушений, связанных с селенопротеинами (СП), а именно — с глутатионпероксидазами (GPX).

Специалисты Food and Drug Administration (FDA) в 2005 году представили данные, позволяющие предположить связь между селеном и генезом рака ЩЖ. Основанием для этого были в т.ч. результаты норвежской программы Janus Serum Bank, которые продемонстрировали, что низкий уровень Se повышает риск развития рака ЩЖ. Высказаны несколько гипотез

относительно механизма действия Se на опухоли [14, 15], в число которых включены:

- антиоксидантное действие;
- специфическое ингибирование роста опухолевых клеток;
- модуляция клеточного цикла и апоптоза;
- редукция повреждений ДНК.

Выявлено, что применение Se снижает уровень антитиреоидных антител при его повышении у больных с тиреоидным раком [16].

Активно исследуется эффективность Se при диффузном токсическом зобе (ДТЗ). Продемонстрирована отрицательная корреляция между уровнями Se и антител (АТ) к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ) [17]. Доказано, что добавление Se к метимазолу и левотироксину способствует более быстрому и более значительному снижению уровня Т4св и повышению показателей ТТГ по сравнению с плацебо (наблюдение в течение 18 недель). Этот эффект сохранялся до 36 недель [18]. У больных с рецидивом ДТЗ получен положительный эффект 6-месячного применения Se в сочетании с метимазолом. Нормализация тиреоидного статуса достигается значительно быстрее при сочетании метимазола и Se. При этом в крови зарегистрировано и повышение активности GPX [19].

Доказано, что у пациентов с ДТЗ в стадии ремиссии уровень Se в крови был наивысшим [20]. Длительное поддержание уровня Se в крови более 120 мкг/л положительно влияет на достижение больными ДТЗ стадии ремиссии [21].

Обследование 41 пациента, получающих в течение двух лет тиреостатики, показало, что применение Se в дозе 200 мкг/день уже через 2 недели привело к повышению уровня ТТГ и снижению концентрации Т4св в крови [22].

Имеется ряд публикаций и об эффективности Se (200 мкг/день в течение 6 месяцев) при тиреотоксической офтальмопатии легкой или средней степени [23].

Европейская тиреоидная ассоциация (ЕТА) и Европейская группа по изучению орбитопатии рекомендуют назначать Se в дозе 300 мкг/сутки на 6 месяцев у больных с ДТЗ и орбитопатией. Это приводит к значительному уменьшению глазной симптоматики, улучшению качества жизни больных и обеспечивает профилактику прогрессирования заболевания [24].

Огляди

Радиойодтерапия при тиреопатологии вызывает оксидативный стресс. Установлено, что его тяжесть можно снизить путем превентивного применения больших доз Se в комбинации с другими антиоксидантами [25].

Механизм эффективности Se при различной тиреопатологии объясняют модификацией экспрессии СП, из которых на сегодняшний день охарактеризовано около 30 [6, 26].

Некоторые СП экспрессируются в тиреоцитах, в т.ч. цитоплазматическая, плазменная и фосфолипидная GPX, дейодиназа I типа (D1), тиоредоксинредуктаза (TRx), СП P [27]. Полагают, что они участвуют в формировании комплекса защитной системы, которая поддерживает нормальное функционирование ЩЖ путем защиты железа от избытка H₂O₂ и реактивных продуктов оксидативного стресса [28].

GPX и TRx являются двумя главными СП, ответственными за ограничение продукции H₂O₂ [29, 30]. Соответственно, селенодефицит ведет к снижению образования этих СП и накоплению H₂O₂, повреждающей ткани ЩЖ, и к повышению активности тиреопероксидазы (ТПО). По результатам ряда исследований, в т.ч. и наших, на фоне приема препаратов Se у больных АИТ достоверно снижался уровень АТ к ТПО [31-34]. В единичных случаях выявлена отрицательная корреляция между содержанием Se и уровнем антител к рецептору ТТГ [35].

Еще одна важная функция СП — поддержание оптимального баланса между Т3 и Т4. Она осуществляется при участии трех типов дейодиназ (Ds) (D1, D2, D3), которые катализируют активацию и инактивацию Т4 с образованием активного и реверсивного Т3 в реакциях дейодирования [36, 37]. Ds обладают тканевой и органной специфичностью, поэтому локализуются в различных тканях и органах человека [38]. Продукция Т3 в ЩЖ человека в основном обеспечивается D1. D2 участвует в поддержании определенного баланса Т3/Т4 в различных периферических тканях для нормального их функционирования. Из трех Ds только D3 является эссенциальным СП (ее действие не дублируется другими Ds). Она способна конвертировать Т4 и активный Т3 в реверсивную форму и предотвращать высокую концентрацию Т3, токсичную для плода. Локализация ее деятельности — беременная матка, плацента,

печень и ЩЖ плода, фетальный и неонатальный мозг. Такая локализация и определяет период ее активности [38-41]. Установлено, что при тяжелом селенодефиците к нему в высокой степени устойчива D1 в ЩЖ, а синтез ее в печени резко снижается. Кроме того, после тяжелого селенодефицита D1 в большей степени сохраняется в гипофизе. Установленная на сегодняшний день схема перестройки организма в ответ на селенодефицит определяет необходимость учитывать этот фактор, даже начиная с пре- и постнатального периода.

Установлено, что основным источником Se в плазме является СП P. Он продуцируется гепатоцитами и играет роль транспортера и дистрибьютора Se, обеспечивает его удержание в организме и перенос в мозг в условиях селенодефицита [42, 43]. В то же время оказалось, что ЩЖ может накапливать, удерживать и обеспечивать рециркуляцию Se даже в отсутствие СП P [44].

В основном экспрессия СП в организме контролируется уровнем поступления Se. При его ограничении включается строгая иерархия распределения Se в организме. Уровень СП снижается, а поступающий в недостаточном количестве Se расходуется экономно и рационально, при этом приоритетно обеспечиваются мозг, эндокринная и репродуктивная системы [45]. Тот факт, что для образования СП необходим Se, который не вырабатывается в организме, а поступает извне, определяет большое значение селенового статуса в регионе.

Немало исследований посвящено установлению уровней Se в крови, грудном молоке и пуповинной крови у жителей различных местностей. Систематический поиск и анализ результатов исследований был выполнен PUBMED для статей на английском языке, опубликованных с января 2002 г. по ноябрь 2014 г. Данные результаты свидетельствуют, что в Европе имеет место субоптимальная концентрация Se в крови популяций большей части региона. Исключениями были Австрия [46], Венгрия [47], Дания [48, 49]. Самый низкий уровень Se в сыворотке крови выявлен у албанцев, живущих в Греции [50], самая высокая обеспеченность Se оказалась в Польше [51]. Концентрация Se в сыворотке крови составляла 111,1 мкг/л при том, что для полной экспрессии в плазме GPX требуется как минимум 90,0 мкг/л Se [51].

До начала 1980-х годов самыми низкими в мире были уровни Se в Финляндии. Затем была реализована общенациональная программа обогащения сельскохозяйственных удобрений, что нормализовало показатели обеспеченности Se [52]. По данным РАМН, более 50% населения России имеет явный дефицит Se [53, 54]. В Республике Беларусь имеет место легкий дефицит селена [55]. В Украине более выраженный дефицит селена отмечен в Волынской, Сумской и Киевской областях [56]. Несмотря на доказанную значимость проблемы обеспеченности Se, в Украине до сих пор не проведены исследования, направленные на установление межрегиональных особенностей наличия и выраженности дефицита селена как фактора риска развития различной патологии, в т.ч. заболеваний ЩЖ, нет данных о территориях и группах риска. Следует отметить как пионерское исследование В.И. Кравченко и соавт., в котором авторы доказали, что у детей Черниговской области причиной развития диффузного зоба, наряду с дефицитом йода, является сопутствующий дефицит Se [57].

Учитывая значимость Se для нормального функционирования ЩЖ и имеющиеся данные об эффективности препаратов Se при различной тиреопатологии, нами проведено исследование уровня Se в волосах женщин и девочек-подростков с тиреопатологией, проживающих в различных регионах юго-востока Украины. Волосы как объект исследования были выбраны в связи с возможностью избежать инвазив-

ности исследования, а также с тем, что в волосах уровень Se более стабилен и не зависит от случайных особенностей питания. Исследование проведено с помощью атомно-абсорбционного спектрометра ICE3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Нормальным считали уровень $Se > 0,8$ мкг/г [58]. Результаты исследования представлены в **таблице 1**.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что во всех обследованных группах лиц женского пола, проживающих на различных территориях Украины и имеющих тиреопатологию, средний показатель уровня Se в волосах не достигал нижней границы нормы. При этом селенодефицит был более тяжелым у жительниц Харьковской и Запорожской областей. У проживающих в г. Днепр уровень Se был ниже референтных норм, но при этом достоверно выше, чем в г. Харькове ($p < 0,001$), в Балаклейском ($p < 0,001$) и Чугуевском ($p < 0,01$) районах области. В Одессе, Сумах и Сумской области уровни Se были примерно одинаково снижены ($0,55 \pm 0,04$ мкг/г; $0,57 \pm 0,05$ мкг/г и $0,53 \pm 0,02$ мкг/г соответственно) и достоверно не отличались друг от друга и от данных по г. Днепр. В то же время они достоверно превышали уровни Se в г. Харькове и исследованных районах Харьковской области (**табл. 2**).

Таким образом, можно сделать вывод, что во всех обследованных нами территориальных центрах Украины для лиц женского пола с тиреопатологией характерен селенодефицит, до-

Таблица 1. Уровень селена в волосах женщин и девочек-подростков (референтные нормы Se 0,8-1,15 мкг/г)

№ п/п	Область	Контингент	Число обследованных	Медиана M (min-max)	M \pm m
1	Днепр	Женщины перименопаузального возраста (45-55 лет) с АИТ	20	0,12 (0,05-3,9)	0,66 \pm 0,1
2	Запорожская (с. Пологи)	Девочки-подростки (13-15 лет) с АИТ	18	0,18 (0,1-3,2)	0,38 \pm 0,18
3	Одесса	Женщины с АИТ (26-46 лет)	40	0,64 (0,21-3,2)	0,55 \pm 0,04
4	Сумы	Женщины перименопаузального периода (44-60 лет) с АИТ	50	0,66 (0,023-0,8)	0,57 \pm 0,05
5	Сумская (г. Кролевец)	Женщины перименопаузального возраста (46-58 лет) с АИТ	26	0,65 (0,4-0,8)	0,53 \pm 0,02
6	Харьков	Женщины перименопаузального возраста (40-61 лет) с АИТ	50	0,16 (0,02-0,87)	0,21 \pm 0,03
7	Харьковская (Балаклейский район)	Девочки-подростки (14 лет) с ДТЗ I-II ст.	18	0,28 (0,11-0,87)	0,28 \pm 0,03
8	Харьковская (Чугуевский район)	Девочки-подростки (14 лет) с ДТЗ I-II ст.	12	0,32 (0,1-0,63)	0,37 \pm 0,03

Огляди

Таблица 2. Сравнительная характеристика степени селенодефицита в зависимости от места проживания

Регион	p				
	г. Днепр (0,66±0,1)	Запорожская обл. (с. Пологи) (0,38±0,18)	г. Одесса (0,55±0,04)	г. Сумы (0,57±0,05)	Сумская обл. (г. Кролевец) (0,53±0,02)
г. Харьков (0,21±0,03)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Балаклейский район (0,28±0,03)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,01	<0,001
Чугуевский район (0,37±0,03)	<0,01	>0,05	<0,001	<0,01	<0,01

стоверно более выраженный в Харьковской области и требующий коррекции.

На сегодняшний день установлено, что при тиреопатологии назначение препаратов Se обеспечивает:

- таргетную компенсацию селенодефицита [59, 60];
- профилактику поражения ткани ЩЖ [61];
- улучшение тиреоидной функции [49];
- уменьшение воспаления и снижение уровней аутоантител при аутоиммунной патологии (АИТ, ДТЗ, тиреотоксическая офтальмопатия) [62];
- улучшение качества жизни [12];
- снижение вероятности развития послеродового тиреоидита [63].

С учетом особенностей патогенеза различной тиреопатологии разработаны рекомендации дозировки селеносодержащих препаратов (табл. 3) [64].

Анализ научных публикаций относительно значимости Se для поддержания нормального функционирования ЩЖ, профилактики и лечения тиреопатологии свидетельствует о значительном интересе исследователей к данной проблеме. Результаты ряда экспериментальных и клинических, а также эпидемиологических исследований позволили конкретизировать роль Se прежде всего в образовании тиреоидных гормонов в ЩЖ, в поддержании оптимального баланса между ними в различных органах. Установлены механизмы позитивного влияния препаратов Se при различных заболеваниях ЩЖ и разработаны рекомендации относительно адекватных доз Se для их лечения.

Следует констатировать, что на сегодняшний день в Украине недостаточное внимание уделяется проблеме обеспеченности Se жителей различных территорий, в связи с этим не создана объективная основа для формирования системы профилактики селенодефицита в стране. Результаты проведенного исследова-

Таблица 3. Рекомендуемые дозы Se при тиреопатологии [64]

Тиреопатология	Рекомендуемые дозы Se в сутки
Для профилактики тиреопатологии	100-00 мкг
Для лечения АИТ, гипотиреоза, послеродового тиреоидита	200 мкг
Для лечения ДТЗ, тиреотоксической офтальмопатии	200-600 мкг

ния отдельных групп населения выявили, что средние уровни Se ни в одной из обследованных групп не достигали референтных норм, т.е. проблема селенодефицита является актуальной для Украины.

Список использованной литературы

1. Köhrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cell Mol Life Sci.* 2000 Dec;57(13-14):1853-63.
2. Zagrodzki P, Ratajczak R. Selenium supplementation in autoimmune thyroiditis female patient – effects on thyroid and ovarian functions (case study). *Biol Trace Elem Res.* 2008 Winter;126(1-3):76-82.
3. Olivieri O, Girelli D, Azzini M, Stanzial AM, Russo C, Ferroni M, et al. Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. *Clinical Science.* 1996 Jan; 89(6):637-42.
4. Kim MI. Hypothyroidism in the Elderly. March 15, 2017. www.endotext.org
5. Stoffaneller R, Morse NL A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients.* 2015 Feb 27;7(3):1494-537.
6. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012 Mar 31;379(9822):1256-68.
7. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev.* 2012 Oct;70(10):553-70.
8. Köhrle J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid.* 2005 Aug;15(8):841-53.
9. Pandav CS, Yadav K, Srivastava R, Pandav R, Karmarkar MG. Iodine deficiency disorders (IDD) control in India. *Indian J Med Res.* 2013 Sep; 138(3): 418-33.
10. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 22;164(21):2335-42.
11. Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, et al. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Oct;59(10):1181-90.
12. Rasmussen L.B., Schomburg L., Köhrle J., Pedersen IB, Hollenbach B, Hög A, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):585-90.

13. Samir M, el-Awady MY. Serum selenium levels in multinodular goiter. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998 Dec;23(6):512-4.
14. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr.* 2004; 91(1):11-28.
15. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(4):527-42.
16. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017;9:518-21.
17. Fan Y, Xu S, Zhang H, Zhang H, Cao W, Wang K, et al. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Intern J Endocrinol.* 2014;2014(1). Art. 904573:8p.
18. Calissendroff J, Mikulski E, Larsen E, Moller M. A protective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur Thyroid J.* 2015;4:93-8.
19. Duntas L.H. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin. Endocrin Metab.* 2010;95(12):5180-8.
20. Pekar J, Skolarczyk J, Małeczka-Massalska T, Skórzyńska-Dziduszko K. Effect of selenium supplementation in thyroid gland diseases. *J Elem.* 2017; 22(1):91-103.
21. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, Nguyen TB, Bahlo M, Feldkamp J, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med Chem.* 2007;3(3):281-4.
22. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(2):365-75.
23. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364:1920-31.
24. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/ European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016 Mar;5(1):9-26.
25. Rosário PW, Batista KC, Calsolari MR. Radioiodine-induced oxidative stress in patients with differentiated thyroid carcinoma and effect of supplementation with vitamins C and E and selenium (antioxidants). *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Aug;60(4):328-32.
26. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigy R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003; 300 (5624):1439-43.
27. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine.* 2015 Apr;48(3):756-75.
28. Petrulea M, Muresan A., Duncea I. Oxidative stress and antioxidant status in hypo- and hyperthyroidism. In book: *Antioxidant Enzyme*, Edition: 2012, Chapter: 8, Publisher: InTech, Editors: Mohammed Amr El-Missiry, 197-236.
29. Pannala VR, Dash RK. Mechanistic characterization of the thioredoxin system in the removal of hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med.* 2015; 78:42-55.
30. Dunning S, Ur Rehman A, Tiebosch MH, Hannivoort RA, Hajjer FW, Woudenberg J, et al. Glutathione and antioxidant enzymes serve complementary roles in protecting activated hepatic stellate cells against hydrogen peroxide-induced cell death. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1832(12):2027-34.
31. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4):1687-91.
32. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2003 Apr;148(4):389-93.
33. Гончарова ОА, Караченцев ЮИ. Аутоиммунная тиреоидная патология. Киев: Издатель Заславский А.Ю. 2017:212. (Goncharova OA, Karachentsev Yul. Autoimmune thyroid pathology. Kiyev: Izdatel' Zaslavskiy A.YU. 2017:212).
34. Гончарова ОА, Ильина ИМ. Характеристика иммунокоригующего влияния препарата Цефасель у жінок з аутоімунним тиреоїдним постменопаузальним віку. *Ендокринологія.* 2012;17(1):22-3. (Honcharova OA, Yl'ina IM. Characterization of immunosuppressive effect of Cefazell in women with autoimmune thyroiditis of postmenopausal age. *Endokrynolohiya.* 2012;17(1):22-3).
35. Шабалина ЕА, Моргунова ТБ, Орлова СВ, Фадеев ВВ. Селен и щитовидная железа. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010;72:7-18. (Shabalina YeA, Morgunova TB, Orlova SV, Fadeyev VV. Selenium and thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology.* 2010; 72: 7-18).
36. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine system. *J Endocrinol.* 2005; 184(3):455-65.
37. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone. *Endocr Rev.* 2008 Dec;29(7):898-938.
38. Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, Galton VA. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid.* 2005; 15:905-16.
39. Гончарова ОА, Ильина ИМ. Селенодефицит и возрастзависимая патология (в фокусе дейодиназы). *Международный эндокринологический журнал.* 2015;4 (68):87-92. (Goncharova OA, Il'ina IM. Selenodeficiency and age-related pathology (in focus of deiodinase). *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal.* 2015;4 (68):87-92).
40. Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid.* 2005;15(8):875-81.
41. Hernandez A., Martinez M. E., Fiering S., Galton VA, St Germain D, et al. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis. *J Clin Invest.* 2006 Feb 1; 116(2): 476-84.
42. Schweizer U, Streckfuß F, Pelt P, Carlson BA, Hatfield DL, Köhrle J, et al. Hepatically derived selenoprotein P is a key factor for kidney but not for brain selenium supply. *Biochem J.* 2005 Mar 1; 386(Pt 2): 221-6.
43. Hill KE, Wu S, Motley AK, Stevenson TD, Winfrey VP, Capecchi MR, et al. Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. *J Biol Chem.* 2012 Nov 23;287(48):40414-24.
44. Nacamulli D1, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Oct;73(4): 535-9.
45. Wilson CA, Davies DC. The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. *Reproduction.* 2007 Feb;133(2):331-59.
46. Wimmer I, Hartmann T, Brustbauer R, Minear G, Dam K. Selenium levels in patients with autoimmune thyroiditis and controls in lower Austria. *Horm Metab Res.* 2014;46:707-9.
47. Koszta G, Kacska Z, Szatmári K, Szerafin T, Fülesdi B. Lower whole blood selenium level is associated with higher operative risk and mortality following cardiac surgery. *J Anesth.* 2012 Dec;26(6):812-21.
48. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Serum selenium level and risk of lung cancer mortality: A 16-year follow-up of the Copenhagen Male Study. *Eur. Respir. J.* 2012;39:1443-8.
49. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Oct;79(4):584-90.
50. Schulpis KH, Karakontantakis T, Gavrilis S, Chronopoulou G, Karikas GA, Vlachos G, et al. Maternal-neonatal serum selenium and copper levels in Greeks and Albanians. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004;58:1314-8.
51. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Korona-Glowniak I, Dolliver W, Szwerc W, et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: A cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;29:116-22.
52. Alftan G, Eurola M, Ekholm P, Venäläinen ER, Root T, Korkalainen K, et al. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:142-7.
53. Гмошинский ИВ. Роль селена в организме. *Рос журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2001; XI(4):121-7. (Gmoshinskiy IV. The role of selenium in the body. *Ros zhurn gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2001; XI(4):121-7).
54. Тутельян ВА, Княжев ВА, Хотимченко СА, Голубкина НА, Кушлинский НЕ, Соколов ЯА. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. Москва: Издательство ПАМН, 2002; 224 с. (Tut'el'yan VA, Knyazhev VA, Khotimchenko SA, Golubkina NA, Kushlinskiy NE, Sokolov YaA.

- Selenium in the human body: metabolism, antioxidant properties, role in carcinogenesis. Moskva: Izdatel'stvo RAMN, 2002; 224 s.).
55. Mityukova T, Drozd V, Leonova T, Lushchik M, Platonova T, Tuzova A, et al. Assessment of iodine and selenium supplementation in different regions of Belarus. *Europ Thyroid J.: The 35Th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Krakow, the 10-14th of Sept, 2011*. Krakow, 2011;163-4.
 56. Марушко ЮВ, Остапенко ЮЮ. Роль селена в клинической практике. *Дитячий лікар*. 2012;5:32-6. (Marushko YuV, Ostapenko YuYu. The role of selenium in clinical practice. *Dyuyachyuy likar*. 2012;5:32-6).
 57. Кравченко ВІ, Осадців ОІ, Андрусихина ІМ. Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області. *Ендокринологія*. 2012;17(3):7-12. (Kravchenko VI, Osadtsiv OI, Andrusyshyna IM. Investigation of the effect of selenium deficiency on the development of diffuse goiter in children of Chernihiv region. *Endokrynolohiya*. 2012;17(3):7-12).
 58. Иванов СИ, Подунова ЛГ, Скачков ВБ, Тутельян ВА, Скальный АВ, Демидов ВА, и др. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией: Методические указания (МУК 4.1.1482-03, 4.1.1483-3). Москва: ФЦГСН России. 2003;56 с. (Ivanov SI, Podunova LG, Skachkov VB, Tutelyan VA, Skalny AV, Demidov VA, et al. Identification of chemical elements in biological media and preparations using atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma and mass spectrometry. *Metodicheskiye ukazaniya* (MUK 4.1.1482-03, 4.1.1483-3). Moskva: FTSGSN Rossii. 2003;56 s.).
 59. Müller M, Banning A, Brigelius-Flohé R, Kipp A. Nrf2 target genes are induced under marginal selenium-deficiency. *Genes Nutr*. 2010 Dec;5(4): 297-307.
 60. El-Fadeli S, Bouhouch S, Skalny AV, Barkouch Y, Pineau A, Cherkaoui M, et al. Effects of imbalance in trace element on thyroid gland from Moroccan children. *Biol Trace Elem Res*. 2015;170:288-93.
 61. Krassas GE. Selenium status in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases from four European countries. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014;9:685-92.
 62. Mseddi M, Mansour RB, Mnif F, Gargouri B, Abid M, Guermazi F, et al. Lipid peroxidation, proteins modifications, anti-oxidant enzymes activities and selenium deficiency in the plasma of hashitoxicosis patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Oct; 6(5): 181-8.
 63. Arikian TA. Plasma selenium levels in first trimester pregnant women with hyperthyroidism and the relationship with thyroid hormone status. *Biol Trace Elem Res*. 2015;167(2):194-9.
 64. Selenium. Manual, 5th edition, Rev.06/2017; 355 p. — www.selen-info.de

Обґрунтування необхідності корекції селенового статусу для лікування тиреопатології в населення України (огляд літератури та власні спостереження)

О.А. Гончарова

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Резюме. В огляді проаналізовано представлену в наукових публікаціях доказову базу, яка свідчить про значущість селену

для забезпечення нормального функціонування щитоподібної залози (ЩЗ). Наведено сучасні дані про участь селену в утворенні тиреоїдних гормонів, їх розподілі по органах і системах, їх периферичному метаболізмі. Конкретизовано роль основних селенопротеїнів, що беруть участь у цих процесах. Наведено дані PubMed щодо забезпеченості селеном мешканців європейських країн, яка в основному оцінюється як субоптимальна, а в низці країн — як недостатня. Наведено результати власних досліджень рівня селену в волоссі осіб жіночої статі з тиреопатологією, які мешкають у різних регіонах України. На підставі даних огляду літератури та власних спостережень автор акцентує увагу на актуальності проблеми селенодефіциту в Україні та на необхідності розширення досліджень у даному напрямку, оскільки сьогодні є можливість за допомогою селеновмісних препаратів підвищити ефективність профілактики та лікування різної тиреопатології.

Ключові слова: тиреопатології, селен, епідеміологія селенодефіциту.

Justification of the need for correction selenium status in the treatment of thyrotopathy among Ukrainians (review of literature and their own observations)

O.A. Goncharova

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education of the MH of Ukraine

Abstract. The review analyzes the evidence base presented in scientific publications, which proves the importance of selenium for normal functioning of the thyroid gland. Presented data have connections with the involvement of selenium in the formation of thyroid hormones, their distribution in organs and systems, and peripheral metabolism. The role of the main selenoproteins participating in these processes is specified. The data of PubMed on the availability of selenium to residents of European countries is given, which is mainly estimated as suboptimal, but in a number of countries as insufficient. The author cited the results of her own studies of the level of selenium in the hair in certain groups of female patients and thyrotopathy, living in different regions of Ukraine. Based on the literature review and own observations, the author focuses on the relevance of the problem of selenium deficiency in Ukraine and on the need to expand research in this direction, because today there are opportunities with selenium-containing drugs to increase the effectiveness of prevention and treatment of various thyrotopathy.

Keywords: thyrotopathy, selenium, epidemiology of selenium deficiency.

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога» 2018 року

Щорічно в нашій країні проводиться безліч науково-освітніх заходів, конференцій, орієнтованих на лікарів різних спеціальностей. Не так давно у сфері української післядипломної медичної освіти з'явився новий формат — тематичні школи. Цей формат навчання дозволяє більш поглиблено подати інформативний матеріал, а також провести тестування та визначити рівень знань учасників за допомогою технологій інтерактивного спілкування з викладачами. Саме із цією метою у 2016 році ендокринологічна служба України отримала додатковий ресурс для підвищення кваліфікації фахівців у вигляді сучасного наукового заходу **«Науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога»**, заходи якої неодноразово було висвітлено на сторінках наших видань.

«Школа ендокринолога» — це якісно новий рівень циклової освіти для фахівців, що займаються діагностикою та лікуванням хворих із різними ендокринними патологіями, це сучасна і найбільш актуальна інформація, а також унікальна можливість ознайомитися з новими напрямками в ендокринології та медицині в цілому.

Мета цього Проекту — дати ендокринологам, а також лікарям інших спеціальностей нові знання для впровадження найсучасніших стандартів лікування в щоденну клінічну практику.

Як ми вже раніше відзначали, основними завданнями цього Проекту є:

- підтримка наукового розвитку і поглибленого вивчення першочергових питань діагностики, лікування та профілактики в українській ендокринологічній службі;
- налагодження тісної співпраці між фахівцями різних суміжних спеціальностей у рамках «Школи ендокринолога» і наступне впровадження комунікації між лікарями в клінічну практику;

- підвищення рівня знань та вмінь за новітніми методами лікування, діагностики та профілактики патології ендокринної системи та супутніх захворювань.

Навчальний процес у рамках «Школи ендокринолога» відбувається в кілька етапів. На першому етапі лікарі-учасники прослуховують лекцію спікера. На наступному етапі учасники за допомогою новітніх інтерактивних систем разом із лектором опрацьовують практичні кейси (клінічні випадки) за щойно прослуханим матеріалом. Далі інтерактивна система наочно демонструє результати відповідей лікарів за практичними кейсами, і на останньому етапі слухачі мають змогу в реальному режимі обговорити з лектором найкращу тактику ведення пацієнта.

Але не тільки цим «Школа ендокринолога» завоювала собі звання найцікавішого та динамічного проекту серед медичних науково-практичних конференцій.

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога» викликає інтерес серед спільноти відкритістю в спілкуванні. Учасники під час заходів вільно дискутують із викладачами Школи, часто знаходять спільні вирішення, отримують дійсно корисні поради, водночас змушуючи обговорювати складні питання та проблеми сучасної медицини. Це відбувається й «в очі» та за активним використанням новітніх засобів комунікації. Наприклад, якщо учаснику конференції комфортніше висловити свої думки в інтернеті (електронна пошта, сторінка у Фб, вайбер тощо) — добре. Цього вже буде достатньо для того, щоб ці питання було винесено назагал та знайдено оптимальні рішення. Погодьтеся, що може бути краще того, якщо лікар повертається на прийом у лікарню з правильним рішенням стосовно наболілого? Тому що на «Школі ендокринолога» він організував цілий

консиліум із найкращими спеціалістами з проблематики своїх пацієнтів! Та й, власне, у викладачів можуть виникнути схожі потреби: як більш правильно подати матеріал, чи не забагато суто сухих наукових аспектів у доповіді, як аудиторія сприймає інформацію та думки учасників щодо викладеного матеріалу. Для цього доповідачі активно використовують метод інтерактивного опитування та можуть поставити в будь-який момент питання на голосування аудиторії. Як кажуть, «right here right now»!

Завдячуючи тому, що Програма кожної Школи включає мультидисциплінарний підхід до обговорення пріоритетних напрямів та інновацій у різних галузях сучасної ендокринології, учасники отримують дуже багато нової цікавої інформації. Саме тому «Школу ендокринолога» прагнуть відвідати як учасник лікарі з усієї України. Але й викладачі не є винятком. Найкращі науковці та доповідачі в суміжних спеціальностях бажають отримати задоволення від всебічного професійного обговорення тієї чи іншої тематики. Учасникам надається можливість почути думки та поради не лише ендокринологів, але й кардіолога, невролога, гінеколога, хірурга, нефролога, офтальмолога тощо. Інноваційні технології в діабетології; ожиріння, метаболічний синдром та інсулінорезистентність у дорослих і дітей; сучасні методики і нові досягнення в діагностиці, лікуванні та профілактиці захворювань щитоподібної і прищитоподібних залоз; проблеми репродуктивного здоров'я чоловіків і жінок, хронічні ускладнення з боку нирок, серця, органів зору, патологія надниркових залоз, транзиторні та патологічні стани під час вагітності... Усі ці та інші питання — предмет праці ендокринологів. Але не тільки.

З початком реформи первинної ланки в медицині багато із цих питань стали найактуальнішими і для сімейних лікарів. Тому «Школа ендокринолога» відгукнулася на цю потребу та проводить свої семінари під час проведення науково-освітньої конференції у рамках «Школи ендокринології для сімейних лікарів». Це особлива частина освіти спеціалістів, тому що сімейним лікарям надаються знання максимально практичні: які оптимальні алгоритми діагностики та лікування найбільш поширеної ендокринологічної патології, чому та які препарати увійшли до програми «Доступні ліки», в яких межах сфера компетентності сімейного лікаря та де вона перетинається з полем відповідальності вузького спеціаліста.

Слід відмітити, що, за зразком звичайної школи, під час проведення «Школи ендокринолога»

учасники проходять зрізи знань (на початку, під час доповідей викладачів, у фінальному екзамені). І неймовірно приємно бачити, як підвищуються відсотки їх правильних відповідей у динаміці! Звісно, учасники за підсумками проходження Школи отримують сертифікати. Водночас вони мають змогу бути відзначеними корисними подарунками як одні з найкращих за результатами відповідей та інтерактивних активностей, наприклад, у Фейсбуці.

Важливо, що Школи проводяться в різних містах країни, тому учасники мають змогу отримати враження про цікаві пам'ятки, відвідати культурні заклади та чудові місця та просто емоційно відпочити. Про локації та дати наступних заходів у рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» можна дізнаватися з інформації на сторінці Школи у Фейсбуці fb.com/EndoSchool

Слід зазначити, що одним із чинників стабільного успіху Школи є сплав із прекрасної ідеї ініціатора Проекту директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» академіка Тронька М.Д. та зусиль ініціативної групи викладачів Школи на чолі з тьютором Соколовою Л.К., що забезпечує постійний розвиток формату проведення заходів. Постійним організаційним партнером виступає компанія «LAV consult», інформаційним — «Видавничий дім Медкнига» та «Здоров'я України». «Школа ендокринолога» відбувається за сприяння Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук України, Департаментів охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, Української Асоціації клінічних ендокринологів, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

2018 року курси освітньої «Школи ендокринолога» мали змогу пройти вже понад 950 лікарів багатьох областей України та різних спеціальностей, зокрема ендокринологів, неврологів, лікарів загальної практики — сімейної медицини.

Організатори висловлюють свою вдячність і подяку всім, хто підтримує і продовжує розвивати цей Проект!

На підставі позитивних відгуків лікарів уже визначено основні міста, в яких планується «Школа ендокринолога — 2019»: Кам'янець-Подільський, Київ, Ужгород, Чернівці, Львів, Одеса.

Тож стежте за анонсами на шпальтах нашого журналу та на сторінці «Школи ендокринолога» у Facebook — fb.com/EndoSchool

Тиреотоксический зоб — история хирургического лечения (сообщение 1)

С.И. Рыбаков

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

История хирургического лечения зоба восходит к глубокой древности. Возможно, первым документальным подтверждением операции на щитовидной железе по поводу зоба является сообщение об операции, выполненной с помощью «раскаленного железного приспособления» арабским хирургом Khalaf Egn Abbas (Albulcasis) в 952 г. [1, 2]. Скорее всего, подобные операции производились и раньше, и в последующие столетия, но носили спорадический характер, и история почти не сохранила имен смельчаков, решавшихся на подобные вмешательства. Операции выполнялись в основном по поводу эутиреоидных зобов больших размеров, сопровождавшихся расстройствами дыхания и/или глотания. Хирурги неохотно брались за них, т.к. подавляющее большинство больных погибали от кровотечения, инфекции или болевого шока. Следует отметить, что до того, как щитовидная железа была идентифицирована в качестве самостоятельного органа, подобные операции рассматривались совместно с другими, выполняемыми по поводу опухолеподобных образований шеи. Ситуация выправилась лишь в XIX ст., когда хирургия «получила в подарок» асеп-

тику и антисептику, общее обезболивание, надежные способы остановки кровотечения (кровоостанавливающие зажимы, качественный шовный материал). Количество операций возросло, но выполнялись они по-прежнему по поводу эутиреоидных зобов и редко — опухолей щитовидной железы.

Основоположниками научно-практической хирургической тиреоидологии по праву считаются два хирургических гиганта второй половины XIX — начала XX столетия Th. Billroth (1829-1894) и Th. Kocher (1841-1917). Ими были заложены основы хирургии щитовидной железы, разработана техника различных видов операций, изучены их результаты, осложнения, методы профилактики. Th. Billroth и его клиника занимались в основном проблемами хирургического лечения эндемического и спорадического зоба, который в то время оперировали с целью ликвидации расстройств дыхания и глотания, обусловленных большими размерами железы. Освещение этих вопросов не является задачей настоящего сообщения. К личности Th. Kocher мы обращались в предыдущих сообщениях и здесь сочли возможным осветить его деятельность, связанную лишь с хирургическим лечением тиреотоксического зоба [3, 4].

В первой половине XIX века начали формироваться представления о новой форме пато-

* 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

логии щитовидной железы — экзофтальмическом токсическом зобе, который, как оказалось впоследствии, является вариантом известного ныне аутоиммунного тиреотоксического зоба. Знаниями об этом заболевании медицина обязана англичанину G. Perry, ирландцу R. Graves и немцу K. von Basedow. Как нередко бывало в прошлом, факт подтверждения существования новой формы патологии щитовидной железы — тиреотоксического зоба — стал возможен благодаря деятельности хирургов. Немногочисленные операции, выполненные в последней четверти XIX ст. по поводу «обычного эутиреоидного зоба», как оказалось, с симптомами гипертиреоза у некоторых больных (тахикардия, исхудание, потливость, тремор, экзофтальм и др.) сопровождалось устранением не только компрессионных симптомов, но и указанных выше признаков, что не могло не привлечь внимания клиницистов. Эти операции явились окончательным подтверждением наличия функциональной активности щитовидной железы, в форме гипертиреоза в данных случаях. Параллельно была установлена возможность нормализации ее путем хирургического лечения в виде уменьшения размеров железы или полного ее удаления.

Хотя описания тиреотоксического зоба, преимущественно с экзофтальмом, достаточно широко появлялись в первой половине XIX ст., потребовалось еще несколько десятилетий, чтобы врачи пришли к заключению, что причиной развития клинической симптоматики заболевания является повышенная функция щитовидной железы. По этим вопросам существовало достаточно большое количество разноречивых мнений. Основоположники представлений о тиреотоксическом зобе H. Parry и R. Graves, K. von Basedow считали, что причиной развития заболевания являются нарушения сердечной деятельности [2, 5-8]. Француз M. Tillaux [9] предложил компрессионную теорию, согласно которой симптомы экзофтальмического зоба обусловлены давлением увеличенной щитовидной железы на окружающие нервы и сосуды. M. Jaboulay [10] и T. Jonnesco [11] связывали наблюдаемые расстройства с повышением активности шейных симпатических нервов и ганглиев и в качестве способа лечения рекомендовали их удаление. Другие исследователи предполагали, что парациотовидные желе-

зы, увеличение тимуса, недостаточность коры надпочечников или гиперфункция мозгового вещества являются ответственными за развитие экзофтальмического зоба. В начале XX ст. продолжали циркулировать мнения, что причинами развития болезни Грейвса — Базедова являются нервно-психические расстройства, нарушения питания (алиментарная токсемия), инфекция [12-14].

О роли щитовидной железы в развитии клинических признаков тиреотоксикоза позволяли предполагать результаты немногочисленных вмешательств, предпринимаемых у больных по поводу зоба, у которых были сопутствующие признаки тиреотоксикоза, но эти случаи не привлекали внимания. В 1826 г. англичанин H. Earle [15] у 17-летней девушки, очевидно с тиреотоксикозом (пульс до 120 уд/мин) и большим зобом, перевязал обе верхние щитовидные артерии и через 4 месяца отметил, что зоб значительно уменьшился, признаки компрессионного синдрома исчезли и пульс нормализовался. В следующем году его соотечественник A. Key [16] предпринял подобное вмешательство у 28-летней женщины с большим зобом, экзофтальмом, повышенной нервозностью. Оценить результаты не представилось возможным, т.к. больная умерла через двое суток после операции.

В большинстве литературных источников указывается, что впервые операцию по поводу большого зоба с признаками тиреотоксикоза и экзофтальмом выполнил у 4 больных в 1884 г. немецкий хирург из Франкфурта L. Rehn [17]. Диагноз болезни Грейвса — Базедова им не ставился. Основным показанием для операции был компрессионный синдром. К моменту операции все больные были в тяжелом состоянии; у одного, очевидно, был криз или предкризовое состояние (мерцательная аритмия, тахикардия, резкое возбуждение). Были выполнены различные по объему резекции щитовидной железы. После операции у всех наступило улучшение, исчезли признаки гипертиреоза (сердцебиения, потливость, тремор, экзофтальм, истощение и др.). Хирург заключил, что вся эта симптоматика была связана с нарушением функции щитовидной железы.

Однако, как оказалось, у L. Rehn были предшественники. В 1892 г. H. Dreesmann [18] сообщил о двух больных с гипертиреоидиз-

мом и экзофтальмом, которые лечились довольно необычным способом. У одного пациента в 1872 г. М. Jones подверг щитовидную железу катетеризации с препаратом хлора. В 1877 г. М. Ollier произвел аналогичную процедуру и дополнительно ввел в железу канюлю, через которую несколько раз вводил раствор йода. Оба больных выздоровели. Великий J. Lister [19] также был одним из первых, кто выполнил операцию по поводу гипертиреоза с экзофтальмом. В июле 1877 г. он удалил часть щитовидной железы у молодой женщины с большим зобом, резко выраженным компрессионным синдромом и признаками тиреотоксикоза. После операции восстановились нормальное дыхание и глотание, пульс со 130 уд/мин снизился до 72 уд/мин, исчезла аритмия, через несколько недель значительно уменьшился экзофтальм. Спустя несколько месяцев появились признаки гипопаратиреоза. Об этой операции J. Lister сообщил спустя 10 лет на заседании Медико-хирургического общества в Эдинбурге; пациентка к тому времени была здорова. И, наконец, за 4 года до сообщения L. Rehn, 28 января 1880 г., М. Tillaux [9] выполнил подобную операцию под хлороформным наркозом с благоприятным исходом и представил подробное описание истории болезни и деталей операции. Аналогичный клинический эффект после операции наблюдал в 1886 г. Р. Мёбиус [20]. Ему принадлежит заслуга установления факта, что ответственной за развитие тиреотоксикоза является щитовидная железа. Он утверждал, что описанный синдром (тиреотоксикоз) является следствием всасывания «вещества (субстанции), секретиремого измененной (больной) щитовидной железой». Далее он указывал, что экзофтальмический зоб является «...формой отравления тела (организма) патологически активной щитовидной железой». Эта точка зрения получила подтверждение в 1893 г., когда W. Greenfield [21] впервые описал типичные признаки гиперплазии щитовидной железы, сопровождающие токсический зоб.

Почти одновременно с L. Rehn, в 1885 г., руководитель хирургической клиники в Кракове, бывший ассистент Th. Billroth J. Mikulicz-Radecki [22] у больной с клиникой тиреотоксикоза и большим зобом произвел двустороннюю резекцию щитовидной железы с сохранением

участков ткани обеих долей, прикрывающих возвратные нервы и паращитовидные железы, хотя в то время еще не существовало четких представлений ни о функции щитовидной, ни роли паращитовидных желез. В течение 1884-1886 гг. он выполнил 25 операций, из которых в 8 случаях была произведена резекция железы по разработанной им методике. Оценивая последнюю, он писал: «...у меня не было осложнений, и выздоровление (больных) протекало гладко». Фактически названная операция была предложена им и применялась для простого эутиреоидного зоба. Целью подобного вмешательства он считал возможность устранения компрессионного синдрома — основное показание для тиреоидных операций в то время, и одновременно избавление больного от риска развития гипотиреоза (*cachexia strumipriva*) и тетании [23]. В качестве методики выбора хирургического лечения тиреотоксического зоба эта операция утвердилась лишь спустя почти 50 лет. Подобная отсрочка может быть объяснена доминирующим авторитетом Т. Kocher в области тиреоидной хирургии в тот период и утвердившейся многолетней точкой зрения об опасности одномоментной операции на обеих долях щитовидной железы у тяжелых, истощенных больных. Другим сдерживающим моментом являлись опасения развития гипотиреоза в результате удаления большого объема тиреоидной ткани. J. Mikulicz впервые предложил термин «резекция щитовидной железы», в отличие от типичных, ранее употребляемых понятий — тотальная экстирпация, иссечение [23].

Т. Kocher, когда начинал оперировать больных с тиреотоксикозом, был согласен с мнением Р. Мёбиус о причинной роли щитовидной железы в развитии заболевания. Он предпочитал одностороннюю лобэктомию с перешейком как у больных с нетоксическим (эутиреоидным) зобом, так и с токсическим. В течение 1884-1887 гг. было оперировано 5 больных с болезнью Базедова с одним летальным исходом. Всего к 1907 г. Th. Kocher [24] выполнил 3333 операции по поводу различных форм зоба с летальностью 0,3%. У 254 больных с тиреотоксикозом было произведено 315 операций с 9 летальными исходами (3% от общего числа операций и 3,5% — от количества больных). Его основная тактика [25] в этот пери-

Лекції

од заключалась в односторонней лобэктомии, предпочтительно большей доли, в сочетании с перевязкой одной или двух щитовидных артерий с противоположной стороны. Если тиреотоксикоз был тяжелым, он производил предварительную перевязку 1-2 верхних щитовидных артерий до контрлатеральной лобэктомии. Он писал: «Даже без иссечения железы (лобэктомии) мы можем получить при болезни Базедова хорошие результаты путем лигирования трех артерий». Позднее, в 1911 г. в своем «Руководстве по хирургии» [25], выдержавшем 6 изданий, он указывал: «Не следует выполнять иссечение железы, когда болезнь тяжелая (запущена), т.е. когда пульс не только учащен, но и слаб, неритмичен, или когда сердце расширено и имеются отеки. Если имеется тяжелая тиреоинтоксикация, малейшее волнение вызывает ускорение сердечной деятельности (180 и больше уд/мин) с усилением расширения сердца, рекомендуется начинать с перевязки одной или, если возможно, двух артерий и отложить иссечение железы (лобэктомию), пока состояние больного не улучшится». Суммарно Th. Kocher отмечал положительные результаты лечения у 73% больных с «первичным экзофтальмическим зобом» (диффузным) и у 92% — со «вторичным» (узловым).

Значимость хирургического вмешательства на щитовидной железе при тиреотоксикозе постепенно утверждалась в клинической практике. В 1906 г. K. Schultze [26] писал, что «...удаление увеличивающейся щитовидной железы приводит к ликвидации симптомов (тиреотоксикоза), а отказ от ее удаления является причиной неудачи лечения». Подобные подходы получали все большее распространение в хирургической практике и имели четкую научную поддержку. Было признано, что полное удаление щитовидной железы приводит к развитию микседемы — состояния, прямо противоположного тиреотоксикозу, на что хирурги шли весьма неохотно. При лечении избыточными дозами тиреоидного экстракта развивались признаки гипертиреоза, что было пагубно для больных с уже имеющимся гипертиреозом. И, наконец, иссечение части железы приводило к улучшению состояния больных или излечению, в том числе улучшению течения экзофтальма у некоторых.

Все эти моменты были привлекательны в пользу хирургического лечения «тиреоинтоксикации». Однако результаты оперативных вмешательств на щитовидной железе оставались неудовлетворительными. Смертность была сравнительно высокой. Хотя с внедрением асептики и антисептики инфекционные осложнения стали не столь угрожающими, кровотечения из многочисленных сосудов железы и ее хрупкой ткани представляли большую опасность и нередко заканчивались неблагоприятно. Летальность от хлороформного наркоза и в результате тиреотоксического криза была сравнительно невысокой, но имела место, а средств борьбы с ними практически не было. На исходы операций по поводу тиреотоксического зоба оказывали влияние еще ряд факторов. Больные, как правило, длительно лечились, применялись многочисленные средства, зачастую бесполезные. К моменту, когда врачи убеждались в бесперспективности консервативной терапии, пациенты были истощены, с тяжелой сердечной недостаточностью, отеками. Они передавались хирургам в качестве своего рода «ритуальной жертвы», как шаг отчаяния и признания своего бессилия. Соответственно, результаты и исходы хирургического лечения не всегда были благоприятными.

Здесь было бы уместно вспомнить, хотя бы кратко, о консервативных методах лечения тиреотоксического зоба, которые существовали до внедрения хирургических методик и продолжали параллельно использоваться на протяжении ряда лет. С этой целью рекомендовались различные виды диет, режимы покоя, прикладывание льда к зобу, седативные средства. Применялась серотерапия с использованием молока, сыворотки или крови тиреоидэктомированных животных. Использование тиреоидных экстрактов, как оказалось, приводило к ухудшению состояния больных, что вполне понятно. Неплохие временные результаты наблюдались при назначении препаратов тимуса и экстрактов надпочечников. Препараты дигиталиса, хининидин назначались при осложнениях. Рекомендовали помещать больных в условиях высокогорья. О. Соре, который практиковал эту методику в Баварских Альпах еще в 20-е гг., считал, что «лишение больных йода» положительно сказывается на их состоянии.

Используемые для лечения простого эутиреоидного зоба внутрижелезистые инъекции кипящей воды, спирта, мочи, хинидина, карболовой кислоты не нашли широкого применения при тиреотоксикозе. Однако практиковавшиеся американцем М. Porter [27] инъекции в железу кипящей воды оказались эффективными у части больных тиреотоксикозом [27, 28].

Неожиданно результативным оказалось рентгеновское облучение щитовидной железы, впервые использованное в Бостоне (США) в 1902 г., по другим данным — в 1904 г. в клинике Мэйо. Накопленные уже в течение первого десятилетия данные свидетельствовали о положительных результатах почти у 80% больных [13, 14, 29, 30]. В последующие годы Р. Pfahler [31] представил статистику, включающую несколько тысяч наблюдений случаев лечения тиреотоксического зоба с экзофтальмом. Излечение отмечено у 2/3 больных и улучшение — у 25%. Многие врачи предпочитали лучевую терапию, мотивируя ее безопасностью, и направляли больных для хирургического лечения только после ее неудачи. Однако большинство хирургов были недовольны, т.к. операции после облучения бывали более сложными и тяжелыми (хрупкость ткани железы, склонность к кровотечениям, инфильтрация окружающих тканей). С внедрением лечения радиоактивным йодом эта методика была оставлена.

Методики хирургического лечения тиреотоксического зоба в первые годы после его описания не отличались от таковых, используемых при эутиреоидном зобе. Их можно условно разделить на две подгруппы: внетиреоидные вмешательства и операции на самой железе. В 1811 г. англичанин W. Blizard [32] предложил выполнять перевязку щитовидных артерий при зобе больших размеров с целью достигнуть уменьшения размеров железы. Перевязав обе верхних щитовидных артерии, «ширина просвета одной из которых соответствовала сонной артерии», он отметил, что через неделю размеры зоба уменьшились на 1/3. К сожалению, больной умер. В 1818 г. англичане Н. Coates и А. Cooper [33], выполнив аналогичную процедуру, отметили улучшение состояния больной без необходимости удаления зоба. Несколько подобных операций были произведены во Франции, Северной Амери-

ке [34-36]. Перевязку верхних щитовидных артерий при токсическом зобе с экзофтальмом производили упоминаемые выше Н. Earle (1823) и А. Key (1824). Еще одним вариантом попытки уменьшить размеры зоба явилось разведение передних мышц шеи с целью уменьшить их давление на железу. Для этого производили рассечение шейной фасции [37]. Как самостоятельные вмешательства для целенаправленного лечения тиреотоксического зоба эти методики применения не получили.

На основании предположений о том, что гиперактивность щитовидной железы имеет неврогенное происхождение и вызывается интенсивной стимуляцией ее симпатической нервной системой, были предложены методики лечения экзофтальмического зоба путем шейной симпатэктомии. Операция была предложена в 1896 г. М. Jaboulay [10]. В последующие годы были опубликованы результаты лечения 31 больного. Излечены были 3, и 6 умерли [38, 39]. По другим данным, первая подобная операция с хорошим результатом была произведена в 1899 г. С. Abadie [40]. Шейная симпатэктомия производилась до второй половины 20-х гг. XX ст. Считая, что гипертиреозидизм и гиперадренализм сосуществуют и взаимно отягощают друг друга, G. Crile [13] производил денервацию надпочечников и даже адреналэктомию больным с тиреотоксикозом и отмечал хорошие результаты в ряде случаев. Немногочисленные попытки тимэктомии или облучения тимуса успеха не имели, также как санация организма, удаление очагов инфекции [13, 14].

Примерно параллельными путями шло развитие тиреоидной хирургии в Америке. Авторитет и влияние Т. Kocher были в то время столь велики, что его основные методики и рекомендации получили здесь широкое распространение. Значительный вклад в развитие тиреоидной хирургии, в частности тиреотоксического зоба с экзофтальмом, внесли выдающиеся американские хирурги Ch. Mayo (1865-1939), W. Halsted (1852-1922) и G. Crile (1864-1943). Ведущим центром явилась клиника Mayo в Рочестере. Первая операция по поводу токсического зоба здесь была произведена в 1889 г. В первой серии из 16 больных летальность составила 25%. В течение 1890-1907 гг. было оперировано 176 больных с тиреотоксикозом и экзофтальмом с 9 (5%) ле-

тальными исходами [24]. Для обезболивания применялся эфирный наркоз. Стандартной операцией была односторонняя лобэктомия. В тяжелых случаях предварительно производилась перевязка одной-двух верхних щитовидных артерий. К 1910 г. клиника располагала опытом 400 операций с летальностью 5% [41]. У части больных основной операцией являлась двусторонняя перевязка верхних щитовидных артерий, но у большинства — лобэктомия с перешейком и перевязкой контрлатеральной верхней артерии. Перевязка артерии производилась вторым этапом в случае неудачи лобэктомии. Примерно в 70% случаев выздоровление отмечено только после лобэктомии. Перевязка верхних артерий производилась также в тяжелых случаях как подготовительная мера перед удалением доли. Ch. Mayo писал: «...у немногочисленных больных выздоровление после операции не наступает или потому, что малая (недостаточная) часть железы была удалена, или потому, что оставшаяся часть увеличилась, как и секреция. В подобных случаях бывает необходимым лигирование сосудов и резекция оставшейся части (доли)». Здесь автор одним из первых указывает на необходимость дополнительного вмешательства на оставшейся доле. При рецидивах рекомендовалось удаление половины оставшейся доли и перевязка нижней щитовидной артерии. В качестве предоперационной подготовки тяжелых больных назначали рентгеноблучение железы и введение кипящей воды в железу. К 1913 г. клиника располагала опытом 5000 операций на щитовидной железе, из них 2295 — по поводу тиреотоксического зоба; выздоровление наблюдалось в 75% случаев, летальность равнялась 3% [42]. Перед началом первой мировой войны сотрудник клиники Mayo D. Balfur [43] следующим образом описывал принятую тактику лечения тиреотоксического зоба. Больные не оперировались при обострении тиреотоксикоза. Если постельный режим был не эффективен, назначались рентгенотерапия и введение кипящей воды в железу. В тяжелых случаях практиковали предварительную перевязку верхних щитовидных артерий. Во время операции удалялась правая доля (или большая) с перешейком и резецировалось до 4/5 контрлатеральной доли. В случаях рецидива рекомендовалась

повторная операция — резекция оставшейся доли. Начиная с 20-х гг. в клинике была принята на вооружение операция, предложенная J. Mikulicz в виде резекции обеих долей щитовидной железы с оставлением участков ткани с обеих сторон, прикрывающих возвратные нервы и паращитовидные железы. Ch. Mayo первым предложил термин «гипертиреозидизм».

W. Halsted заинтересовался тиреоидной хирургией после стажировки в Европе и посещения клиник Th. Billroth и Th. Kocher. Вернувшись в США, он в течение 1887-1889 гг. оперировал в госпитале Джона Гопкинса в Балтиморе 7 больных, причем одного оперировал H. Cushing. Всем была выполнена односторонняя лобэктомия. Молодой хирург успешно внедрял в тиреоидную хирургию передовые для того времени европейские методики. Особенно успешно он сотрудничал с Th. Kocher, с которым со временем они стали близкими друзьями. К 1907 г. он располагал опытом 90 операций по поводу тиреотоксического зоба с летальностью 2% [24]. W. Halsted уделял большое внимание анатомическим исследованиям, в частности, изучал сосуды щитовидной железы и недавно открытых паращитовидных желез. Он установил характер кровоснабжения паращитовидных желез за счет единственной артериальной веточки, отходящей от нижней щитовидной артерии. В связи с этим для предупреждения послеоперационного гипопаратиреоза он рекомендовал перевязывать артерию не на протяжении, а максимально близко к капсуле. Он также советовал оставлять «полоску» ткани удаляемой доли железы, чтобы защитить паращитовидные железы и возвратный нерв [16, 44]. В итоге к 1914 г. он располагал опытом лечения 500 больных с токсическим зобом и экзофтальмом; 60% были излечены с помощью односторонней лобэктомии или субтотальной резекции доли, остальным потребовались повторные операции в виде резекции противоположной доли или перевязки щитовидных артерий, если первая операция оказывалась безуспешной [45]. W. Halsted является автором капитальной монографии «The Operative Story of Goiter — The Author's Operation» (1920) [16], в которой обобщен мировой и его личный опыт хирургического лечения зоба и интерес к которой не утрачен до настоящего времени.

Описывая фигуру W. Halsted, нельзя не упомянуть имена его сотрудников F. Hartley и R. Hall. В 1885-1886 гг. они совместно занимались изучением вопросов применения в общей хирургии кокаина для обезболивания, и все трое постепенно стали наркозависимыми. W. Halsted с помощью известного патолога W. Welch излечился, а его сотрудники погибли. Один из них, F. Hartley, был яркой самобытной личностью. Будучи талантливым хирургом, он нередко позволял себе неординарные поступки и высказывания, в связи с чем ему пришлось расстаться с клиникой Мэйо. В 1905 г. он опубликовал интересную работу [46], в которой сообщил о результатах лечения в течение предшествующих 8 лет 21 больного с токсическим зобом; был один летальный исход. У 5 больных из этой серии он произвел одновременно лобэктомии и резекцию противоположной доли железы. F. Hartley был одним из первых хирургов, выступавших за одновременное выполнение двусторонних операций при экзофтальмическом зобе. Ему принадлежит четко сформулированное мнение, что результаты лечения тиреотоксического зоба зависят от количества (объема) удаленной ткани щитовидной железы.

Профессор Госпиталя в Кливленде G. Crile в начальный период своей деятельности также придерживался тактики T. Kocher и при токсическом зобе с экзофтальмом выполнял одностороннюю лобэктомиию, а в тяжелых случаях рекомендовал производить предварительную перевязку щитовидных артерий. К 1911 году он располагал опытом 352 операций с летальностью 1,7% [47]. Позднее он перешел к резекционным вмешательствам, оставляя участки ткани железы в области верхних и/или нижних полюсов, а с 20-х гг. начал пользоваться техникой Микулича [13]. Большое внимание он уделял гемостазу во время операций и накладывал большое количество зажимов не только на сосуды, но и на ткань железы. G. Crile принадлежит практиковавшаяся одно время система «похищения щитовидной железы» [13, 29]. Больному не сообщали о дне операции и в течение нескольких дней назначали ингаляции нейтральных газов, а затем в день операции в палате заменяли их эфиром и транспортировали больного в сонном состоянии в операционную. Просыпался пациент уже после

операции в палате. Подобный подход автор объяснял стремлением избежать неврогенных факторов, являющихся существенной причиной тиреотоксических реакций и кризов. Еще одним новшеством, которое пропагандировал G. Craile, было предложение отказаться от визуализации возвратных нервов, т.к. он считал, что как только хирург обнажил нерв, он его уже повредил. Кстати, у него был высокий процент больных, которые после операции «разговаривали шепотом». Имя G. Crile останется в истории тиреоидной хирургии еще благодаря разработке операции — шейной диссекции лимфоузлов при опухолях головы и шеи, которая в недавнем прошлом широко применялась при раке щитовидной железы [48].

Современники нередко обращали внимание на характерологические особенности W. Halsted и G. Crile. Первый производил впечатление сдержанного, несколько замкнутого, неторопливого человека; так же тщательно и не спеша, обстоятельно он оперировал. В определенной степени он являлся сторонником старой школы взглядов на развитие разных форм патологии, отдавал предпочтение приоритету анатомических и морфологических исследований. В противоположность ему G. Crile в своих взглядах опирался на современные данные физиологии, биохимии в трактовке патологических процессов. По характеру он был типичным экстравертом, очень энергичным, любил внешние эффекты, предпочитал большую аудиторию, быстро оперировал. Он делал до 20 операций в день, и к концу его карьеры в клинике было выполнено 25 000 вмешательств по поводу заболеваний щитовидной железы с летальностью до 1% и с такой же частотой гипопаратиреоза [13, 23, 29].

Еще одним крупным американским хирургом первой половины XX ст. был F. Lahey, работавший в Бостоне [23, 49]. Он углубленно изучал тиреоидную патологию, внес ряд усовершенствований в технику тиреоидных операций, разработал принципы предоперационной подготовки больных, описанных в более 150 опубликованных работ. В частности, в противоположность G. Crile, он предложил визуализировать возвратные нервы во время операции и добился минимальной частоты этого осложнения — менее 0,3% [50]. Им выполнено свыше 10 000 операций на щитовид-

ной железе с летальностью 0,1%, а всего в его клинике — около 40 000, из них по поводу тиреотоксикоза — около 10 000 [49].

На фоне успехов хирургии токсического зоба в Германии и США в Великобритании успехи были более скромными. В начале века наиболее крупным английским тиреоидным хирургом считался J. Berry, известный своими анатомическими исследованиями. В частности, он описал *ligamentum Berry*, фиксирующую щитовидную железу к боковой поверхности перстневидного хряща гортани, в непосредственной близости к которой проходит нижний возвратный гортанный нерв, и где он наиболее часто травмируется при мобилизации щитовидной железы [51]. J. Berry в 1913 г. [52] представил сборные данные 60 больных, оперированных по поводу тиреотоксического зоба. У 27 он сопровождался экзофтальмом. Было 2 летальных исхода. Будучи тяжелым инвалидом (у него было расщепление неба — «волчья пасть», и одна нога была значительно короче другой), он отличался огромной работоспособностью, широко занимался хирургией, оставил пространную монографию о заболеваниях щитовидной железы [51].

Неудовлетворительная ситуация в определенной степени была обусловлена отсутствием квалифицированных тиреоидных хирургов, несовершенством анестезиологической службы и еще одним организационным моментом. В большинстве госпиталей Англи сложилась практика, когда больных тиреотоксикозом с экзофтальмом длительно лечили терапевтическими методами и лишь в случаях неудачи неохотно передавали хирургам. Как правило, это были наиболее тяжелые больные, и, естественно, результаты оперативного лечения оказывались неудовлетворительными. Так, например, в лондонском St. Thomas Hospital в течение 1908-1912 гг. было оперировано 19 больных, причем смертность составила 33%. Как положительный момент следует отметить деятельность профессора Королевского госпиталя в Лондоне C. Joll [14], который в течение ряда лет занимался тиреоидной хирургией. В 1932 г. он опубликовал большую монографию, в которой обобщил опыт более 2000 операций, часть из которых были выполнены по поводу тиреотоксикоза. Он являлся сторонником оставления больших участков

железы. После его операций наблюдалась довольно высокая частота повреждений возвратного нерва, но редкие случаи гипопаратиреоза.

На фоне прогресса тиреоидной хирургии в Европе и Америке в конце XIX ст. достаточно неожиданными явились успехи хирургического лечения тиреотоксического зоба в Австралии. Они были связаны с деятельностью молодого талантливого хирурга Th. Dunchill (1876-1957), который со временем стал одним из ведущих мировых тиреоидных хирургов. Хирургия щитовидной железы в Австралии начала развиваться в последней четверти XIX ст. Операции выполнялись по поводу эутиреоидных форм зоба с компрессионным синдромом. Первая операция по поводу тиреотоксического зоба в Австралии была произведена в 1885 г. хирургом W. Flett [53]. Th. Dunchill, работавший в St. Vincent Hospital в Мельбурне, 30.07.1907 г. оперировал свою первую больную по поводу тиреотоксического зоба с экзофтальмом. Улучшение ее состояния было настолько демонстративным, что по закону цепной реакции еще 6 пациентов с тяжелым тиреотоксикозом в ближайшее время буквально изъявили желание и подверглись операции с хорошими результатами [54]. Всем им была произведена под местной анестезией односторонняя лобэктомия с перешейком. В течение последующего года он выполнил еще 32 аналогичных операции двадцати пяти больным с одним летальным исходом. Отсутствие эффекта у 6 больных вынудило его через некоторое время резецировать 1/2-2/3 оставшейся доли.

Продолжая накапливать опыт, Th. Dunchill пришел к выводу, что при наличии достаточно увеличенной железы, интенсивно продуцирующей «токсины» (тироксин еще не был открыт), удаление одной доли будет недостаточным для развития ремиссии заболевания. Столь же отрицательно относился он к перевязке артерий железы. К 1909 г. он сообщил о 113 операциях по поводу токсического зоба с экзофтальмом — наибольший опыт в Австралии [55]. Хирург приходит к выводу о целесообразности выполнения одномоментной операции: лобэктомия плюс резекция не менее 1/2 контрлатеральной доли. Существенным моментом явилось то, что все операции производились под местной анестезией, что значи-

тельно уменьшало риск неблагоприятных исходов, связанных с хлороформным наркозом. Отдельного внимания заслуживает вопрос о показаниях для операции. Большинство хирургов, начиная с Th. Kocher, считали осложненные случаи тиреотоксикоза с мерцательной аритмией, сердечной недостаточностью противопоказанными для операции. При отсутствии эффективных методов консервативного лечения все подобные больные погибали. Th. Dunchill на собственном материале доказал, что такие больные могут и должны быть оперированы, а результаты в большинстве случаев бывают удовлетворительными. Им внесены также ряд усовершенствований в технику операций. К 1910 г. он располагал опытом 312 операций, из которых 200 были произведены по поводу токсического зоба с 3 летальными исходами [56].

В 1910-1912 гг. Th. Dunhill совершил поездки в Европу и Америку, где представил свои материалы по лечению тиреотоксического зоба в печати и на ряде конференций. Следует отметить, что его данные были приняты неоднозначно, а иногда даже отрицательно. Однако заслуги Th. Danhill в развитии тиреоидной хирургии, который к 1918 г. располагал опытом 1500 операций по поводу тиреотоксического зоба, неоспоримы. Он одним из первых развил и утвердил современные тактико-технические подходы к лечению тиреотоксикоза: одномоментные операции на обеих долях железы, расширение показаний для вмешательств, широкое использование местной анестезии, ряд технических усовершенствований и пр. [57].

Говоря о хирургическом лечении тиреотоксического зоба, невозможно оставить без внимания такое его серьезное осложнение, как экзофтальм. Помимо чисто косметического дефекта, он несет прямую угрозу для зрения вплоть до наступления слепоты. Еще в 1867 г., до появления представлений о связи экзофтальма с патологией щитовидной железы, A. Graefe [58] предложил местное ограниченное вмешательство на глазном яблоке, которое приносило временный эффект. Хирург из Будапешта J. Dollinger 20.10.1910 г. [59] у больного с болезнью Базедова и резко выраженным правосторонним экзофтальмом, осложненным кератитом с изъязвлением, произвел удаление латеральной стенки орбиты с отчетливым

улучшением. В последующие годы выполнялись различные варианты этой операции. Так, O. Hirsh [60], известный своими работами по хирургии гипофиза, производил резекцию нижней стенки орбиты, H. Naffziger [61] удалял верхнюю. В 30-е гг. работа J. Dollinger была забыта, и предложенная им операция производилась в США как новая. Как альтернатива этим операциям были предложены варианты декомпрессионных вмешательств на мягких тканях орбиты, т.к. было установлено, что в ней при болезни Базедова значительно увеличивается объем жировой клетчатки. Было показано, что удаление части этой клетчатки оперативным путем благотворно отражается на течении экзофтальма [62]. O. Hirsh производил комбинированное вмешательство в виде удаления клетчатки и резекции нижней стенки орбиты. Были также разработаны различные варианты операций на мышцах глазного яблока, века, но до настоящего времени этот вопрос остается окончательно не решенным [63]. Вообще, патогенез экзофтальма при тиреотоксикозе остается далеко не выясненным, и, соответственно, отсутствуют методики его результативного лечения.

Отсутствие эффективных медикаментозных средств предоперационной компенсации тиреотоксикоза отрицательно сказывалось на результатах хирургического лечения. Препараты йода, которые на рубеже XIX ст. достаточно широко применялись для лечения «простого» эутиреоидного зоба, оказались результативными при тиреотоксическом зобе. В 1914 г. англичанин E. Walter [64] из Бирмингема случайно обнаружил, что прием настойки йода приводит к ликвидации симптомов тиреотоксикоза, но параллельно увеличиваются размеры железы; после отмены препарата быстро развивался рецидив. Эти данные вскоре получили подтверждение. В 1923 г. H. Plummer и W. Boothby [65] из клиники Mayo сообщили о результатах предоперационной подготовки 600 больных путем назначения раствора Люголя. У 2/3 больных была отмечена полная компенсация тиреотоксикоза, у 25% — частичная, и в 5% случаев лечение оказалось неэффективным. Послеоперационная летальность с 3,5% уменьшилась до 1%. Смертность среди неоперированных больных, получавших препараты йода, снизилась с 15%

до 5%. Прием йода «сдерживающе» влиял на симптомы заболевания в течение 2-4 недель, в связи с чем данная методика получила широкое распространение во всем мире для предоперационной подготовки, но не менее широко препараты йода стали использовать для консервативного лечения.

В 30-е гг. субтотальная тиреоидэктомия почти повсеместно стала операцией выбора [66]. Многие хирурги предпочитали методику Miculicz. Широко обсуждались показания для оперативного лечения, особенно с учетом длительности консервативной терапии, степени компенсации тиреотоксикоза, наличия или отсутствия сердечно-сосудистых расстройств. Значительно повысились требования к квалификации хирургов. Терапевты неохотно направляли больных к хирургам, мало и редко оперирующим больных с тиреотоксическим зобом [23, 49, 57].

Революцией в лечении тиреотоксического зоба явилась разработка методов применения радиоактивных изотопов йода для подавления функции щитовидной железы. В 1942 г. двумя независимыми группами американских исследователей они были впервые использованы для лечения тиреотоксического зоба. S. Hertz и A. Roberts из Бостона [67] сообщили об успешном применении I-130 (период полураспада 12 ч) у 10 больных с болезнью Грейвса. Параллельно J. Hamilton и J. Lawrence [68] из Калифорнии опубликовали результаты лечения 3 больных с использованием изотопа I-131 (период полураспада 8 ч). В ближайшие 4 года бостонская группа [69] успешно лечили еще 28 больных; у 7 из них был послеоперационный рецидив тиреотоксикоза, у 3 ранее была проведена наружная рентгенотерапия. Положительные результаты были получены у 2/3 больных, для остальных потребовались повторные 2-3 курса лечения. У 20% пациентов развился гипотиреоз, и у 10% сохранялись легкие признаки гипертиреоза. При пункции щитовидной железы был выявлен отчетливый фиброз паренхимы. Постепенно они перешли к использованию I-131 и провели лечение еще 65 больных с идентичными результатами. Лечение радиоактивным йодом получило широкое распространение в США. Оно оказалось эффективным также при раке щитовидной железы.

Тяжелые последствия Второй мировой войны затормозили появление нового метода лечения тиреотоксического зоба в Европе. Тем не менее в последующие 20 лет в мире радиоактивным йодом были пролечены многие тысячи больных. По данным многочисленных статистик, развитие эутиреоидного состояния наблюдалось примерно у 60% больных после одного курса лечения. В 25% случаев было необходимо повторение приема радиоактивного йода. Перманентный гипотиреоз с необходимостью заместительной терапии развивался у 25-30% больных в течение первого года после лечения, и количество подобных больных продолжало увеличиваться на 2% каждый год. В целом у большинства больных с течением времени развивался гипотиреоз.

Вторым крупным прорывом в лечении тиреотоксического зоба было появление анти-тиреоидных препаратов, эффективно блокирующих синтез гормонов щитовидной железы и вызывающих развитие клинической ремиссии заболевания. В 1943 г. E. Astwood [70] из Бостона в эксперименте продемонстрировал, что прием тиомочевины или тиоурацила вызывает развитие гипотиреоза у подопытных животных. Затем он провел лечение 3 больных с тиреотоксикозом и наблюдал наступление ремиссии заболевания через 2-3 недели. Вскоре в ряде работ были сообщены аналогичные результаты. Был синтезирован ряд препаратов — метил- и пропилтиоурацил, метимизол, карбимизол, перхлорат калия, которые с разной степенью интенсивности вызывали у больных тиреотоксикозом развитие клинической и гормональной ремиссии. Следует отметить, что эффект действия препаратов сохранялся в большинстве случаев во время их приема, и реже удавалось с их помощью добиться излечения. Подробный анализ результатов лечения тиреотоксического зоба радиоактивным йодом и анти-тиреоидными препаратами не входит в задачи настоящего сообщения. Поэтому целесообразным представляется определить, как они вписались в схемы лечения тиреотоксикоза и повлияли на роль хирургических методов лечения. Сложилось три основных направления применения анти-тиреоидных препаратов. Их назначают с целью предоперационной подготовки или перед лечением радиоактивным йодом. Целью

подобных мероприятий является компенсация гипертиреоза и обеспечение безопасного проведения оперативного или радиологического лечения. Третьим направлением является длительное назначение препаратов, обычно в течение 12-18 месяцев, с целью стойкого излечения тиреотоксикоза. Подобное удается примерно у 50-60% больных. В случае неудачи рекомендуется один из двух указанных выше методов лечения.

Появление новых методов лечения тиреотоксического зоба существенно отразилось на роли и месте хирургического метода, который до недавнего времени был основным, доминирующим и радикальным. Прежде всего, в Америке и многих странах Западной Европы значительно снизилось количество больных, оперируемых по поводу тиреотоксикоза. Были пересмотрены показания для применения хирургического метода лечения, внесен ряд тактико-технических усовершенствований в выполнение оперативных вмешательств, проведение обезболивания и реабилитации больных. К середине 60-х — началу 70-х гг. сформировалась современная политика лечения тиреотоксического зоба с учетом формы заболевания, возраста и состояния больных, результатов прежнего лечения, некоторых дополнительных факторов [66]. Вкратце она сводилась к следующим основным положениям. При диффузном зобе, малых или средних размерах железы, легком или средней тяжести тиреотоксикозе больным до 45 лет рекомендуется назначение анти тиреоидных препаратов для длительного приема, 12-18 месяцев. В случаях тяжелого и средней тяжести тиреотоксикоза и больших размеров железы показана субтотальная резекция. Больным старше 45 лет целесообразно проведение терапии радиоактивным йодом. При многоузловом токсическом зобе больным до 45 лет показано оперативное лечение; старше 45 лет с малыми размерами железы — радиоактивный йод, а с большими размерами железы и явлениями компрессионного синдрома — оперативное лечение. При рецидивах тиреотоксикоза после терапии анти тиреоидными препаратами до 45 лет рекомендуется операция, после — радиоактивный йод. Больным до 45 лет с послеоперационным рецидивом заболевания рекомендуется консервативная анти тиреоид-

ная терапия, старше 45 лет — радиоактивный йод. При больших размерах остатка железы больного следует подвергнуть оперативному лечению. Отсутствие результатов лечения радиоактивным йодом предусматривает возможность проведения повторного приема препарата. В детском возрасте как начальный этап показана длительная анти тиреоидная терапия, а при отсутствии эффекта — операция. При беременности целесообразно консервативное лечение тиреостатическими препаратами или операция, лучше во втором триместре. Больным пожилого возраста, с сопутствующими тяжелыми соматическими заболеваниями показано лечение радиоактивным йодом. При солитарной токсической аденоме выполняется операция в объеме лобэктомии. При тиреотоксикозе с экзофтальмом рекомендуется начинать анти тиреоидную терапию по возможности до стабилизации экзофтальма и затем индивидуально решать вопрос о дальнейшем лечении. Как видно, хирургическое лечение резервируется почти для всех категорий больных в случаях неудачи консервативных методов, а также для части является терапией первой линии.

Утвердившиеся в практике в течение нескольких десятилетий в качестве операции выбора различные методики субтотальной резекции щитовидной железы при тиреотоксическом зобе перестали удовлетворять многих клиницистов. Причинами явились недостаточно удовлетворительные результаты этих операций в виде гипотиреоза и рецидивов тиреотоксикоза у значительной части больных. Помимо этого, в последние годы появляется все большее количество сообщений об обнаружении рака в токсическом зобе. Эти моменты послужили основой для пересмотра тактики операций в сторону расширения их объема. С начала 80-х гг. XX ст. возрастающее количество хирургов начали переходить при тиреотоксикозе к выполнению тиреоидэктомии взамен субтотальной резекции железы. Противники этих операций мотивируют отказ от тиреоидэктомии нежелательным развитием гипотиреоза у 100% больных и риском возрастания частоты осложнений (повреждения возвратного нерва, гипопаратиреоза). Да, у всех больных после тиреоидэктомии возникает гипотиреоз как прогнозируемый исход

операції. При сучасному рівні забезпечення хворих якісними препаратами для замісної терапії компенсація гіпотиреоза не становить проблеми. Після субтотальної резекції щитовидної залози гіпотиреоз з потребою в замісній терапії розвивається у 25-30% хворих. Крім цього, у 5-9% спостерігаються рецидиви захворювання. Таким чином, практично майже у 1/3-1/2 хворих результати лікування виявляються незадовільними. Відносно ускладнень виявилось, що їх частота після цих двох типів операцій суттєво не відрізняється. По цих питаннях існує велика література. Тому дозволимо собі привести порівняльні дані лише одного мета-дослідження [71], в якому результати лікування 7241 хворого тиреотоксикозом, оперованих в 35 центрах. Після субтотальної резекції щитовидної залози у 25,6% хворих розвився гіпотиреоз, у 7,9% – рецидив. Тиреоїдектомія супроводжувалась прогнозованим гіпотиреозом у всіх хворих і відсутністю рецидивів захворювання. Що стосується ускладнень, то після субтотальної резекції щитовидної залози частота пошкоджень зворотного нерва становила 0,7% і гіпопаратиреоз – 1,0%. Після тиреоїдектомії ці показники вирівнялись 0,9% і 1,6% відповідно. Таким чином, можна передбачати, що в найближчому майбутньому тиреоїдектомія буде визнана операцією вибору при тиреотоксическому зобі.

Говорячи про історію хірургічного лікування зоба, в тому числі тиреотоксического, не можна обійти увагою питання еволюції технічних методів і способів забезпечення ефективності і безпеки оперативних втручань. Вона пройшла довгий шлях, починаючи з використання каленого заліза, кия, інструментів, схожих з паличками (екразери, заволокни, сетоны), через створення способів зупинки кровотеч, методів асептики, знеболювання, впровадження удосконаленого інструментарію до розробки складної електронної апаратури і роботизованих систем для виконання відеоендоскопічних операцій, але це, як говорили брати Стругацькі, «...уже зовсім інша історія».

Список використаної літератури

1. Spink M, Lewis G. Albucahis on surgery and instruments (English translation of Arabic text). London: Wellcome Institute, 1973;340 p.
2. Merke F. History and iconography of endemic goiter and cretinism. Lancaster: MTP Press, 1984;339 p.
3. Рибаків С.І. Еміль Теодор Кохер – видатний хірург, учений, особистість. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2011;4 (37):65-70.
4. Рибаків С.І. Е.Т. Кохер – засновник тиреоїдної хірургії. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012;1(38):52-8.
5. Parry C. Collections from the Unpublished Medical Writings of the Late Galeb Hiller Parry. Diseases of the heart. London: Underwoods, 1825;111-29.
6. Graves R. Palpitation of the heart with enlargement of thyroid gland. London Med Surg J. 1835;7:516-21.
7. von Basedow K. Exophtalmos durch hypertrophie des rellgewebes in der augenhöhle. Wochenschr. Gesamte Heilkunde. 1840;13:20-8, 197-204.
8. Legge J. Notes of the history of exophtalmic goiter. St. Bartholomews Hospital Reports. 1882;18:7-10.
9. Tillaux M. Thyroidectomy pour un goitre exophtalmique – Guérison. Bull Acad Natl Med. 1880;9:401-12.
10. Jaboulay M., Martin E. Chirurgie du grand sympathique et du corps thyroïde (les différentes goitres). Lyon: A. Storck, 1900;358 p.
11. Jonnesco T. Traitement chirurgical du goitre exophtalmique. Congress Francais de Chirurgie. 1896 October 21;320.
12. McGarrison R. The thyroid gland in the health and disorders. London: Bailliere Tindall a. Cox. 1917;241 p.
13. Crile G. The thyroid gland. Clinics of George W Crile and associates. Philadelphia – London: W.B. Saunders, 1922;288 p.
14. Joll C. Diseases of thyroid gland with special reference to thyrotoxicosis. London: W. Heinemann, 1932; 682 p.
15. Earle H. Case of bronchocele in which the superior thyroid arteries were tied. London Med Physiol J. 1826;56:201-4.
16. Halsted W. The operative history of goiter: the author's operations. Johns Hopkins Reports. 1920;19:71-257.
17. Rehn L. Ueber die extirpation des kropfes bei morbus Basedowii. Berl Klin Wochenschr. 1884;21:163-6.
18. Dreesmann H. Die chirurgische Behandlung des Morbus Basedowii. Berl Klin Wochenschr. 1892;18:90-3.
19. Lister J. Medico-chirurgical society of Edinburg 1887. Session VI. Edinburg Med J. 1887; Session VI:33-47.
20. Möebius P. Vom Verhältnisse der Poliomyelen cephalitis zur Basedowchen Krankheit. Arch Psychol. 1886;17:301-21.
21. Greenfield W. Some diseases of the thyroid gland. Br Med J. 1893;2:1493, 1553, 1893.
22. Mikulicz J. Beitrag zur Operation des Kropfes. Wien Med Wochenschr. 1886;36:1-4, 40-4, 70-4, 97-101.
23. Becker W. Presidential address: pioneers in thyroid surgery. Ann Surg. 1977;5:493-504.
24. Kocher A, Halsted W, Mayo W, Mayo Ch. Surgical treatment of exophtalmic goiter. JAMA. 1907;49:1240-4.
25. Kocher T. Textbook of operative surgery. London: Adam a. Charles Black, 1911;723 p.
26. Shultze K. Zur chirurgie des morbus Basedow. Mitt Grunzgeb Med Chir. 1906.
27. Porter M. Injection of boiling water in treatment of hyperthyroidism. JAMA. 1913;61:88-93.
28. Mayo Ch. Surgical treatment of exophtalmos. JAMA. 1914;63:1147-9.
29. Crile G. The thyroid gland. Philadelphia: W.B. Saunders, 1922;288 p.
30. Rolleston H. The endocrine organs in health and disease. Oxford: Oxford University Press, 1936;150 p.
31. Pfahler G. Roentgen-ray treatment of hyperthyroidism. Radiology. 1940;34: 43-52.
32. Blizard W. Observation on surgical anatomy of the head and neck. Edinburg: 1811;202 p.
33. Coates H, Cooper A. A case of bronchocele in which the superior thyroideal artery was successfully tied. Med Chir Trans. 1819;10:312-4.
34. Lawrence A. Thyroid gland. London Med Gazette. 1830;6:718-9.
35. Brodie B. Enlargement of thyroid gland and ligature of thyroid artery. Lancet. 1832;2:479-80.

36. Liston R. Bronchocele treated by ligature. *Lancet*. 1841;1:691-2.
37. Liston R. Bronchocele. Division of sterno-mastoid muscle. *Lancet*. 1840;2:31.
38. Poncet M. La traitement chirurgical du goitre exophthalmique par la section on la resection du sympathique cervical. *Bull Acad Med Paris*. 1897;38:121-5.
39. Williams H. Resection of the cervical sympathetic. *Med News Weekly Med J*. 1901;78:529-34.
40. Abadie C. Resection du sympathique cervical commetraitement du goitre exophthalmique. *C R Soc Biol*. 1899;51:87-8.
41. Mayo Ch. Ligament and partial thyroidectomy for hyperthyroidism. *Collected Papers by the Staff of St. Mary's Hosp. Mayo Clin*. 1910;2:476.
42. Mayo Ch. Surgery of thyroid. Observation of 5000 operations. *JAMA*. 1913;61:10-3.
43. Balfour D. The thyroid and a summary of our present knowledge of goiter. *Collected papers of the Mayo Clin*. 1914;6:363.
44. Halsted W. The parathyroid glandules: Their blood supply and their preservation in operations upon the thyroid gland. *Ann Surgery*. 1907;46:489-506.
45. Halsted W. The excision of both lobes of the thyroid gland for cure the Graves' disease. *Trans Am Surg Ass*. 1913;31:319-23.
46. Hartley F. Thyroidectomy for exophthalmic goiter. *Ann Surgery*. 1905;42:33-48.
47. Crile G. Graves' Disease, a new principle of operating based on a study of 352 operations. *JAMA*. 1911;56:637-41.
48. Crile G. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA*. 1906;47:1780-9.
49. Sakorafos G. Historical evolution of the thyroid surgery: From the ancient times to the down of 21st century. *World J Surgery*. 2010;34:1793-804.
50. Lahey F. Exposure of recurrent laryngeal nerve in thyroid operations. *Surg Gynecol Obstet*. 1944;78:239-44.
51. Berry J. Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment. London: JA Churchill, 1901;367 p.
52. Berry J. On the surgery of the thyroid gland with special reference to exophthalmic goiter. *Trans Med Soc London*. 1913;36:135-9.
53. Flett W. Exophthalmic goiter and its relation to recent discoveries on the importance of the thyroid. *Austr Med Gazet*. 1885-1886;5:3.
54. Dunhill Th. Exophthalmic goitre – partial thyroidectomy under local anaesthesia. *Intercol Med J Australasia*. 1907;12:59-63.
55. Dunhill Th. Partial thyroidectomy with special reference to exophthalmic goitre and observation 113 operations under local anaesthesia. *Br Med J*. 1909;1:1222-5.
56. Dunhill Th. The surgical treatment of Graves' Disease. *Med J Australia*. 1910;15:625-36.
57. Vellar I. Thomas Dunhill the forgotten man of thyroid surgery. *Med History*. 1974;18:22-50.
58. Graefe A. Ophthalmologische Mittheilungen. *Berl Klin Wochenschr*. 1867;4:319-21.
59. Dollinger J. Die druckentlastungder Augenhöhle Erkrankung der äusseren Orbital beihochgradigem Exophthalmus (Morbus Basedowii) und konsekutives Hornhauterkankung. *Dtsch Med Wochenschr*. 1911;11:1888-90.
60. Hirsch O. Behundlungeneine sexzessiven Exophthalmus (Basedow) durch Entfernung von Orbitalfett von der Kieferhoehle. *Monatsschr. Ohenheilkd. Laryngorhinal*. 1930;64:212-3.
61. Naffziger H. Remarks on the treatment of pituitary tumors: an indications and results. *J Nerv Ment Diseases*. 1952;116:760-5.
62. Moore R. A note on the exophthalmos and limitation of the eye movements of Graves' disease. *Lancet*. 1920;196:701.
63. Leong S, Karkos P, MacEwen C. A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy. *Laryngoscope*. 2009;119:106-15.
64. Walter H. Iodine taken internally in Graves' disease. *Prescriber*. 1914;8:153-5.
65. Plumer H, Boothby W. Value of iodine in exophthalmic goitre. *Collected Papers Mayo Clin*. 1923;15:565-76.
66. Montgomery D, Welbourn R. *Medical and Surgical Endocrinology*. London: E. Arnold, 1975;599 p.
67. Hertz S, Roberts A. Application of radioactive idonine in therapy of Graves' disease. *J Clin Investigation*. 1942;21:624.
68. Hamilton J, Lawrence J. Recent development in therapeutic application of radio-phosphorus and radio-iodine. *J Clin Invest*. 1942;21:624.
69. Chapman E, Evans R. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *JAMA*. 1946;131:86-91.
70. Astwood E. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid compounds/In: W Dock, I Snapper (eds). *Advances in internal medicine*. New York: Interscience Publishers, 1949;3:237-74.
71. Palit T, Miller C, Miltenburg D. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res*. 2000;90:161-65.

(Надійшло до редакції 07.08.2018 р.)

Mechanisms of regeneration of the endothelium at diabetes mellitus

**H.S. Kuznetsova,
K.S. Kuznetsova,
T.M. Byts,
L.M. Bobryk,
O.M. Kuznetsova,
A.I. Gozhenko**

State Enterprise Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, Odessa

Abstract. Vascular endothelium is the main organ, suffering from diabetes mellitus (DM) and cardiovascular diseases (CVD). In this review, the role of endothelial progenitor cells (EPCs) in the regeneration of the endothelium and in the formation of new blood vessels is considered. Mechanisms of migration and mobilization of EPCs from the bone marrow to the damage zone are described. The analyzed data show that CVD and DM cause the decrease in the number and the disturbance of the function of EPCs. The data on the heterogeneity of the population of EPCs are presented in article. The various combinations of surface markers for identification of these cells are assessed. At the same time, protocols for the identification of EPCs have not been developed, which confirms the relevance of the search for the phenotype of EPCs, which would be adopted as the standard.

Keywords: endothelial progenitor cells, angiogenesis, endothelial regeneration, endothelial dysfunction, diabetes mellitus.

This work is a fragment of research and development work 'Investigation of endothelial dysfunction in diabetes mellitus and the possibility and effectiveness of the use of a new method for treating patients with diabetes mellitus'. № of state registration 0118U001852.

Diabetes mellitus (DM) is a serious problem of the XXI century, and despite a wide range of modern medicines, type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM) diabetes mellitus is inevitably progressing. The American Heart Association has classified T2DM as a cardiovascular disease (CVD) due to the high risk of

vascular complications. The basis of micro- and macroangiopathies in DM is endothelial dysfunction (ED), which is manifested by an imbalance between the production of vasodilators and vasoconstrictors, thrombogenic and atrombogenic factors. Moreover, ED represents imbalance between the degree of damage and the ability to restore [1-3].

Previously it was thought that vasculogenesis occurs only during embryonic development. Currently, vascular repair and postnatal angiogenesis are associated with endothelial progenitor cells (EPCs), which are a unique population of cells that participate in the formation of blood vessels due to angiogenesis and vasculogenesis [4].

EPCs were isolated in 1997 by Asahara et al. [5] from human peripheral blood based on expression

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

© Г.С. Кузнецова, К.С. Кузнецова, Т.М. Биць, Л.М. Бобрік, О.М. Кузнецова, А.І. Гоженко

on the hematopoietic stem cells' surface of the myeloid marker CD34 (cluster of differentiation 34) and marker of kinase insert domain receptor (KDR). These cells have been identified as immature bone marrow (BM) cells that have the ability to differentiate into mature endothelial cells, therefore they are called «endothelial progenitor cells». The opening of EPCs has initiated a new era in studies of angiogenesis [5].

It is worth to note, that BM is the main, but not the only organ, that produces progenitor cells, possessing the ability to differentiate into mature endothelial cells (ECs). According to some reports, up to 70% of EPCs circulating in the blood are not cells of BM-origin. In particular, both circulating and localized in peripheral tissues, progenitor cells of other populations and monocytic-macrophage line cells can differentiate into endothelial cells and stimulate angiogenesis [6].

In response to angiogenic growth factors, EPCs migrate from the BM niche into the blood, circulate and transform in the tissues into local adhesive EPCs. The participation of EPCs in neovascularization is not only due to their ability to differentiate into ECs and the replacement of dysfunctional ECs, but also due to the ability to secrete various regulatory growth factors and cytokines that stimulate vasculo- and angiogenesis. It was shown that EPCs account for up to 26% of all ECs in neovascularization [7].

When the peripheral tissues are under conditions of inflammation, damage or ischemia, EPCs exit from the BM in the bloodstream and migrate to the zone of injury. The entry of EPCs into the damaged area is a complex coordinated multi-step process that includes several consistent stages: mobilization, chemotaxis, adhesion, migration through the vessel wall and cell differentiation involving growth factors, chemokines and adhesion molecules. The process of attracting and migrating EPCs in the body is controlled by cells that are actually located in the area of the damage [1, 8].

The large group of substances that stimulate or inhibit angiogenesis is known (Table.). [9].

Table. Angiogenic stimulators and inhibitors

PROANGIOGENIC FACTORS	ANTI-ANGIOGENIC FACTORS
Acidic & basic fibroblast growth factors (aFGF, bFGF)	2-Methoxyestradiol
Adenosine	Angiopoietin 2
Angiogenin	Angiostatin
Angiopoietin 1	Angiotensin II (AT-II)
Angiotensin I (AT-I)	Antithrombin III (AT III)
Angiotropin	Arrestin
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	Canstatin
Cathepsin	Cartilage-derived inhibitor (CDI)
Cyclooxygenase 2 (COX-2)	Caveolin 1,2
Developmental endothelial locus 1 (Del-1)	Chondromodulin
Ephrin	Cortisol
Epidermal growth factor (EGF)	Endorepellin
Estrogen	Endostatin
Follistatin	Fibronectin
Glial cell derived neurotrophic factor (GDNF)	Fibronectin-binding integrins
Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)	Heparin hexasaccharide
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)	Human chorionic gonadotropin (hCG)
Growth-regulated oncogene β (GRO- β)	Interferon inducible protein (IP-10)
Heparin-binding growth factor 8 (HBGF-8)	Interferon α , β , γ
Hepatocyte growth factor (HGF)	Interleukins (IL-4, IL-10, IL-12, IL-18, IL-18)
Histamine	Kallikrein-3
Hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α)	Laminin
Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)	Maspin
Interleukins (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18)	Pigment epithelial derived factor (PEDF)
Leptin	Placental ribonuclease inhibitor (PRI)
Leukotriene C ₄	Plasminogen activator inhibitor 1,2 (PAI-1, PAI-2)
Matrix metalloproteinases (MMPs)	Prolactin
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)	Proliferin-related protei (PRP)
Nerve growth factor (NGF)	Prothrombin kringle-2
Nicotinamide	Restin
Nitric oxide synthase (NOS)	Retinoids
Placental growth factor (PLGF)	Soluble receptors for proangiogenic factors
Platelet factor IV	Transforming growth factor α , β
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Thrombospondin 1,2
Progranulin	Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs)
Proliferin	Tumor necrosis factor α (TNF- α), high doses
Prostaglandins E ₁ , E ₂	Troponin I
Semaphorins	Tumstatin
Stromal-cell-derived factor 1 (SDF-1)	Vasculostatin
Tissue and urokinase plasminogen activator (tPA, uPA)	Vasostatin
Transforming growth factor α , β (TGF- α , β)	Vasohibin 1
Tumor necrosis factor α (TNF- α), low doses	
Vascular endothelial growth factors (VEGFs)	

One of the most important inducers of angiogenesis is the group of vascular endothelial growth factors (VEGFs), angiogenic cytokines released under the influence of hypoxia by activated platelets and leukocytes. The angiogenic signal of VEGFs, mediated by tyrosine kinase receptors (VEGFR1 and VEGFR2), promotes proliferation, differentiation and EPCs chemotaxis in the area of injury or ischemia. VEGFs also induce the expression of stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1). Additionally, VEGFs do not induce the proliferation of other vascular cells, such as pericytes, vascular smooth muscle cells (VSMCs) and fibroblasts, although VEGFs enhance the migration of VSMCs. Among VSMCs, the isoform VEGF165 is the most efficient regulator of angiogenesis in physiological and pathological states [10].

SDF-1 is produced by BM stromal cells and acts as a powerful chemoattractant for EPCs. SDF-1, binding to the CXCR-4 receptor on EPCs, stimulates targeted migration of cells to the ischemic zone [11]. Under physiological conditions, a low level of SDF-1 is determined in the blood, BM and other tissues, where SDF-1 is produced. This level creates a gradient that holds EPCs [11, 12]. In pathological conditions, this gradient in the BM is reversed by hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α), which stimulates SDF-1 and VEGFs in damaged tissues [13].

Nitric oxide (NO), estrogens, high-density lipoproteins and erythropoietin via the PI3K/Akt signaling pathway (phosphatidylinositol-3-kinase) by activation of the endothelial NO-synthase (eNOS) also contribute to the mobilization of EPCs [13, 14].

Activated M2-type macrophages, through the production of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), also participate in the mobilization of EPCs from the BM in the bloodstream [15]. G-CSF induced mobilization of EPCs is associated with increased level of neutrophils in the blood circulation, which can lead to the release of VEGFs [16]. G-CSF stimulates the mobilization of hematopoietic progenitor cells (HPCs) through the release of elastase and cathepsin G by neutrophils. These proteases disconnect EPCs, causing proteolytic cleavage of the vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1 or CD106), which is expressed on the mesenchymal stem cells [17].

The synthesis of NO and the local activity of matrix metalloproteinases (MMPs), in particular matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), influence on

the attraction of EPCs from BM. MMP-9, which is regulated by SDF-1 and VEGFs, promotes the release of EPCs from adhesive interaction with stromal cells. This leads to the release of EPCs into the peripheral blood, causing the release of a soluble Kit ligand, which in turn, binds to tyrosine kinase (c-Kit or CD117) receptors, which are expressed on the surface of EPCs [9, 18].

After exiting the BM, EPCs migrate to the zone of injury and act in one of three directions: integration (restoration of the damaged site), the formation of new vessels or paracrine (the allocation of angiogenic factors). Binding of EPCs with the damaged endothelium and transmigration of cells through the endothelial monolayer is realized due to molecules of cell adhesion and selectins. P/E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 or CD54), the platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1 or CD31), and the integrins α 4, β 1, β 2, β 3 and β 5 are the most studied adhesion factors [19]. Moreover, EPCs are able to adhere not only to the endothelium, but also to platelets through interaction with P-selectin and GPIIb integrin [20-22].

The surfaces of endothelial cells in undamaged and noninflamed vessels are nonadhesive to circulating cells, including platelets. When vascular damage is severe, platelets are activated by exposed extracellular matrix proteins, and adhere to the bared vascular wall. Activation of platelets leads to the microthrombi formation and to the expression of SDF-1, which directs EPCs to the damaged endothelium.

After the processes of mobilization, migration, adhesion and invasion, EPCs begin to differentiate into mature ECs. Undifferentiated EPCs and mature ECs exert mutual influence on the functional state of each other, stimulating proliferation and migration through paracrine mechanisms. The paracrine effects of pro-angiogenic biologically active factors that are secreted by undifferentiated and mature ECs are comparable to the stimulating effect of angiogenic cytokines [8].

Reduction of the quantitative content of EPCs, a change in their functional capacity and mobilization potential have been revealed at many diseases, in which ED is considered as one of the most important pathogenetic mechanisms.

The participation of EPCs in angiogenesis has been confirmed by numerous studies at various diseases such as myocardial ischemia [23, 24], limb ischemia [25], DM [1, 26], ischemic stroke [27, 28],

atherosclerosis [29], wounds [30] and others. At the same time, a decrease in proliferation, migration of EPCs to the lesion zone and changes in secretory activity are considered as a possible mechanism for the development of coronary heart disease and chronic heart failure. All these studies emphasize the diagnostic value of EPCs as a marker of CVD and DM [31].

In a cohort of patients with DM, a direct association between the amount of circulating EPCs and the intensity of oxidative stress was found [26]. At DM, a decrease in the concentration of EPCs is determined, which have a reduced ability to adhesion, proliferation and the formation of tubular-like structures [32]. Hyperglycemia and elevated levels of glycosylated hemoglobin are inversely correlated with the level of EPCs. The degree of inhibition of EPCs is associated with the severity of diabetic angiopathy [32].

An inevitable feature of T2DM is insulin resistance (IR). IR via the suppression of the PI3K/eNOS pathway has a significant effect on the development of ED and the progression of atherosclerosis. There is a decrease in the bioavailability of NO and the mobilization of EPCs from BM as a result of the inactivation of the PI3K/eNOS pathway, which is also associated with reduced MMP-9 activity.

In the conditions of hyperglycemia, the toxic effect of glucose suppresses proliferation and enhances the apoptosis of EPCs by stimulating expression of different genes such as p21^{Waf1} and p16^{Ink4a} [34].

Stimulation of p16^{Ink-4a} and p21^{Waf-1} pathways leads to blocking of the cell division cycle. P38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) is also related to hyperglycemia-induced suppression of EPCs [35].

Akt is known to be involved in signaling pathways that mediate the metabolic effects of insulin. Akt activity in the tissues of patients with DM increases and the constitutive activation of Akt in ECs promotes senescence-like arrest of cell growth via a p53/p21-dependent pathway, impairs angiogenesis and increases inflammation. It has shown that insulin also increases p53 activity and expression of p21 and that it promotes cellular senescence in an Akt-dependent manner [34].

The number of EPCs correlates with factors of cardiovascular risk, such as age, male gender, arterial hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity, hyperuricemia, hypodynamia and depends on the total number of risk factors [37, 38]. An inverse

correlation between the amount of EPCs and the functional state of the endothelium was also found. In addition, in individuals with high cardiovascular risk, the senescence of EPCs was faster than in those without risk factors [37, 38].

Methods of identification of EPCs

The number of circulating EPCs is small and amounts to 1-5% of the total population of BM cells and less than 0,0001-0,01% of peripheral mononuclear cells circulating in the blood. There are 2 approaches to isolate them from peripheral blood, which are currently used: culture and colony formation analysis and selection of subpopulations based on surface markers. In clinical practice, the gold standard for the determination of EPCs is the flow cytometry method [39].

Identification of EPCs is a difficult task due to lack of standard protocol for the identification of EPCs, because the proposed combinations of markers are not completely specific for EPCs [39]. As a result, there are wide ranges of interlaboratory variations in the quantitative evaluation of EPCs [40].

EPCs express surface markers that are specific both for immature HPCs and mature cells of the endothelium. Markers of hematopoietic stem cells (CD34, CD133) and endothelial cell lines, such as endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2), also known as KDR or CD309, are most often used to identify these cells. EPCs also express other endothelial markers, such as eNOS, tyrosine-protein kinase receptor (Tie-2), (c-kit or CD117) and E-selectin (CD62E) [40].

Other antigens, such as von Willebrand factor, PECAM-1 and vascular endothelial cadherin (VE-cadherin or CD144) are used to determine EPCs. It should be noted that these antigens are actually markers of mature ECs [42].

Circulating EPCs are not the result of differentiation of a one line of multipotent cells of bone marrow-derived cells (BM-EPCs), including those localized in peripheral tissues. They also include circulating progenitor cells of other populations, as well as cells of the monocyte-macrophage line, which are capable to differentiate into endothelial cells. This is confirmed by the fact that CD14⁺-myeloid subpopulations express both hematopoietic and endothelial markers and are able to differentiate in EPCs [43].

In dependence on the origin, EPCs express different surface markers. For example, CD31, CD144, CD146 and KDR are positive in EPCs, derived

from umbilical cord blood, and are negative or weak in BM-EPCs. At the same time, BM-EPCs and the EPCs, obtained from umbilical cord blood, express the CD105, CD73 and CD34 markers [44].

CD34 is the main transmembrane protein, widely represented on the membranes of circulating EPCs of the hemopoietic and mesenchymal lineage cells. CD34⁺-progenitor cells are thought to differentiate in the direction of the two main lines: peripheral blood cells and ECs [45]. CD133, also known as prominin or AC133, is a transmembrane protein and is expressed on the surface of HPCs and usually does not occur in mature endothelial cells and monocytes [46].

Currently, the combined expression of CD34⁺KDR⁺, CD34⁺CD133⁺, CD133⁺KDR⁺, CD14⁺CD34^{low}, CD34⁺CD45⁻, CD14⁺/ Tie-2/⁻KDR⁺, is widely used to identify EPCs [47].

It is believed that the CD133⁺KDR⁺ phenotype is associated with immature circulating EPCs, whereas the CD34⁺KDR⁺ complex can also be identified in immature endothelial cells. Some authors suggest that the determination of CD133 antigen increases the specificity of EPCs [48]. Nevertheless, the number of CD34⁺KDR⁺CD133⁺-cells in the peripheral blood is much lower. Therefore, the quantitative determination of this phenotype becomes less reliable [49].

The phenotype of EPCs described as CD34⁺KDR⁺ is the most common, has the highest sensitivity and specificity and it is characterized by low expression of the total leukocyte antigen CD45 [50].

It is considered that circulating EPCs with the phenotype CD34⁺CD45⁻ have the greatest ability to differentiate into mature ECs and are most actively mobilized at endothelial damage. Concentration of the CD34⁺CD45⁻ and CD14⁺Tie2⁺KDR⁺ phenotypes of EPCs in the peripheral blood is closely associated with the severity of atherosclerotic lesion and ED at various diseases of the CVS, including DM [51-53].

In the general population, the level of circulating CD34⁺/CD45⁻-EPCs positively correlates with obesity, left ventricular hypertrophy and the number of other traditional cardiovascular risk factors, and depends on the amount of cardiovascular risk factors [54]. It is supposed that the level of CD34⁺CD45⁻-cells may indirectly reflect the prevalence of atherosclerosis and correlated with the number of potentially endangered atheroma [55].

In 1996, the ISHAGE (International Society for Hematotherapy and Graft Engineering) protocol was developed to identify stem and progenitor cells, which was successfully implemented in multicenter trials [56]. Schmidt-Lucke and el. [36] adapted the ISHAGE protocol by including a fraction of CD45 cells in the analysis, suggesting that it could contain «true» circulating EPCs [57]. The quantification was performed after a consistent gating strategy [56], and the CD34⁺-cells were further subdivided into 3 subpopulations: CD45⁻, D45^{dim} and CD45^{bright}.

The data obtained in this protocol revealed the diagnostic value of the phenotype CD34⁺CD45^{dim}KDR⁺. An inverse correlation was found between the number CD34⁺CD45^{dim}KDR⁺ and ischemic heart disease, as well as the number of cardiovascular risk factors, even after correcting the activity of the disease and the number of affected coronary arteries [36].

It is established that in response to ischemia in patients with acute coronary syndrome and unstable angina the concentration of CD34⁺CD45⁻-EPCs increase [36]. Additionally, the concentration of CD34⁺CD45⁻-cells may increase in patients with the obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities [38, 58].

It is determined that CD34⁺CD45⁻-cells of non-hemopoietic origin are phenotypically indistinguishable from BM-EPCs and functionally differ only in ability to form a colony during cultivation [59]. This creates difficulties in identifying the origin of EPCs in the case of verification of CD34 antigen expression in CD45-negative mononuclear cells. More complex antigenic phenotypes may be more specific for EPCs, however, the lower reproducibility limits their use in clinical practice.

Consequently, more complex antigenic combinations, in spite of providing additional information about the cells, do not increase the efficiency of cell determination as clinical biomarkers [60]. Nevertheless, the functional ability of EPCs to stimulate the neoangiogenesis is not an attribute of their origin and is not directly related to their phenotype [61].

Conclusion

Endothelial progenitor cells are the main pool of cells involved in vascular regeneration and postnatal neovascularization, have the ability to synthesize

vascular growth factors and various cytokines that stimulate vasculogenesis and angiogenesis. Numerous studies have shown the importance of EPCs as an independent predictor of cardiovascular events in patients with high cardiovascular risk. However, there is no standard method for the identification of EPCs and the generally accepted combination of EPCs surface antigens. At the same time, the phenotypes of EPCs as CD34⁺CD45⁻ CD34⁺CD45⁻KDR⁺ possess the highest potential and can be considered as a diagnostic marker of EPCs.

References

1. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Быць ТН, Сусла АБ. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики. *Эндокринология*. 2017;22(2):171-81. (Gozhenko AI, Kuznetsova AS, Kuznetsova YeS, Byts TN, Susla AB. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods». *Endocrinology*. 2017;22(2):171-81).
2. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Кузнецова ЕН, Быць ТН, Жук В. Морфо-функциональные основы эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):516-24. (Gozhenko AI, Kuznetsova AS, Kuznetsova YeS, Kuznetsova YuN, Byts TM, Zukow V. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):516-24).
3. Gozhenko AI, Kuznetsova AS, Kuznetsov YeS, Kuznetsova YeN, Byts TM. The number of circulating endotheliocytes in the blood plasma of the patients with diabetes mellitus increases. *Pharmacologyonline*. 2017;3:82-90.
4. Tepper OM, Capla JM, Galiano RD. Adult vasculogenesis occurs through the in situ recruitment, proliferation and tubulization of circulating bone marrow-derived cells. *Blood*. 2005;105:1068-77.
5. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-7.
6. Bayes-Genis A, Galvez-Monton C, Prat-Vidal C, Soler-Botija C. Cardiac adipose tissue: A new frontier for cardiac regeneration. *Int J Cardiol*. 2012;167(1):22-5.
7. Endtmann C, Ebrahimian T, Czech T, Arfa O, Lauf U, Fritz M. Angiotensin II impairs endothelial progenitor cell number and function in vitro and in vivo: implications for vascular regeneration. *Hypertension*. 2011;58(3):394-403.
8. Caiado F, Dias S. Endothelial progenitor cells and integrins: adhesive needs. *Fibrogenesis tissue repair*. 2012;5:4.
9. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circulation research*. 2004;95(4):343-53.
10. Grunewald M, Avraham I, Dor Y. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell*. 2006;124:175-89.
11. Мичурова МС, Калашников ВЮ, Смирнова ОМ, Кононенко ИВ, Иванова ОН. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложненного сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2015;1:24-32. (Michurova MS, Kalashnikov VYu, Smirnova OM, Kononenko IV, Ivanova ON. The role of endothelial progenitor cells in the development of complications of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2015;1:24-32).
12. Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home. *Blood*. 2005;106:1901-10.
13. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004;10: 858-64.
14. Zhang Q, Yin H, Liu P, Zhang H, She M. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the signal pathway. *Exp Biol Med*. 2010;235:1082-92.
15. Lolmede K, Campana L, Vezzoli M. Inflammatory and alternatively activated human macrophages attract vessel-associated stem cells, relying on separate HMGB1-and MMP-9-dependent pathways. *Leukoc Biol*. 2009;85:779-87.
16. Ohki Y, Heissig B, Sato Y. Granulocyte colony-stimulating factor promotes neovascularization by releasing vascular endothelial growth factor from neutrophils. *FASEB J*. 2005;19:2005-7.
17. Levesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, Haylock DN, Simmons PJ. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 2001;98:1289-97.
18. Heissig B, Hattori K, Dias S. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell*. 2002;109:625-37.
19. Zampetaki A, Kirton JP, Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res*. 2008;78:413-21.
20. De Boer HC, Verseyden C, Ulfman LH. Fibrin and activated platelets cooperatively guide stem cells to a vascular injury and promote differentiation towards an endothelial cell phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1653-9.
21. Langer H, May AE, Daub K. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells in vitro. *Circ Res*. 2006;98:e2-10.
22. Lev EI, Estrov Z, Aboulfatova K. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells to subendothelial matrix. *Thromb Haemost*. 2006;96:498-504.
23. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(5):634-7.
24. Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, Nishimura H, Yoon YS, Milliken C, et al. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;107(3):461-8.
25. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation*. 2003;107(9):1322-8.
26. Chen SC, Song GY, Sun Y, Liu N. The relationship between oxidative stress and endothelial progenitor cells count in the first degree relatives of diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51(3):197-200.
27. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Chopp M. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. *Circ Res*. 2002;90(3):284-8.
28. Fan Y, Shen F, Frenzel T, Zhu W, Ye J, Liu J, et al. Endothelial progenitor cell transplantation improves long-term stroke outcome in mice. *Ann Neurol*. 2010;67(4):488-97.
29. Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis. *J Mol Med*. 2004;83(10):671-7.
30. Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(11):1869-82.
31. Michowitz Y, Goldstein E, Wexler D. Circulating endothelial progenitor cells and clinical outcome in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2007; 93(9):1046-50.
32. Tepper OM, Galiano RD, Capla M. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation*. 2002;106:2781-6.
33. Семенова АЕ, Сергиенко ИВ, Домбровский АЛ, Рвачева АВ. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;3:14-24. (Semenova AYe, Sergienko IV, Dombrovskiy AL, Rvacheva AV. Endothelial progenitor cells and atherosclerotic process. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2012;3:14-24).
34. Krankel N, Adams V, Linke A. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:698-703.
35. Белова ЮА, Чуксина ЮЮ, Шевелев СВ, Яздовский ВВ, Котов СВ. Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации. Альманах клинической медицины. 2015;(39):45-50. (Belova YuA, Chuksina YuYu, Shevelev SV, Yazdovskiy VV, Kotov SV. Level of endothelial progenitor cells in patients with ischemic stroke and efficacy of rehabilitation. *Al'manah kliniceskoj mediciny*. 2015;(39):45-50).
36. Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Aicher A, Tschöpe C, Schultheiss HP, Zeiher AM, et al. Quantification of circulating endothelial progenitor cells using the modified ISHAGE protocol. *PLoS One*. 2010;5(11):e13790.
37. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 353:999-1007.

38. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2003;348(7):593-600.
39. Khan SS, Solomon MA, McCoy JP. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Cytometry Part B Clinical Cytometry.* 2005;64(1):1-8.
40. Fadini GP, Ozaki T, Taguchi A, Meigs J, Dimmeler S. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis. *PLoS One.* 2010;5(7):e11488.
41. Timmermans F, Van Hauwermeiren F, De Smedt M, Raedt R, Plasschaert F, De Buyzere ML, et al. Endothelial outgrowth cells are not derived from CD133+ cells or CD45+ hematopoietic precursors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;28:1572-9.
42. Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Hebbel RP. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J Clin Invest.* 2000;105:71-7.
43. Bayes-Genis A, Galvez-Monton C, Prat-Vidal C, Soler-Botija C. Cardiac adipose tissue: A new frontier for cardiac regeneration. *Int J Cardiol.* 2012;167(1):22-5.
44. Liu JW, Dunoyer-Geindre S, Serre-Beinier V, Mai G, Lambert JF, Fish RJ, et al. Characterization of endothelial-like cells derived from human mesenchymal stem cells. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):826-3.
45. Березин АЕ, Кремзер АА. Постнатальные эндотелиальные прогениторные клетки как биологические маркеры неоангиогенеза и реэндотелизации. *Серце і судини.* 2013;2:92-7. (Berezin AY, Kremzer AA. Postnatal endothelial progenitor cells as biological markers of neoangiogenesis and endothelialization. *Sertse i sudyny.* 2013;2:92-7).
46. Gehling UM, Ergun S, Schumacher U. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood.* 2000;95(10):3106-12.
47. Timmermans F, Van Hauwermeiren F, De Smedt M, Raedt R, Plasschaert F, De Buyzere ML, et al. Endothelial outgrowth cells are not derived from CD133+ cells or CD45+ hematopoietic precursors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;28:1572-79.
48. Masuda H, Alev C, Akimaru H. Methodological development of a clonogenic assay to determine endothelial progenitor cell potential. *Circulation research.* 2011;109(1):20-37.
49. Case J, Mead LE, Bessler WK. Human CD34+AC133+VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors. *Exp Hematol.* 2007;35(7):1109-18.
50. Shi Q, Rafii S, Wu MH. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood.* 1998;92(2):362-7.
51. Березин АЕ, Кремзер АА. Взаимосвязь между факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца. *Український медичний часопис.* 2013;3(95):170-5. (Berezin AY, Kremzer AA. The relationship between cardiovascular risk factors and the level of circulating endothelial progenitor cells in patients with angiographically confirmed coronary heart disease. *Ukrayins'kyi medychnyy chasopys.* 2013;3(95):170-5).
52. Bozdogan-Turan I, Turan RG, Paranskaya L, Arsoy NS, Turan CH, Akin I, et al. Correlation between the functional impairment of bone marrow-derived circulating progenitor cells and the extend of coronary artery disease. *J Transl Med.* 2012 Jul;10(1):143.
53. Yoder MC. Human endothelial progenitor cells. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(7):a006692.
54. Fabbri-Arrigoni FI, Clarke L, Wang G, Charakida M, Ellins E, Halliday N, et al. Levels of circulating endothelial cells and colony-forming units are influenced by age and dyslipidemia. *Pediatr Res.* 2012 Sep;72(3):299-304.
55. Padfield GJ, Tura-Ceide O, Freyer E, Barclay GR, Turner M, Newby DE, et al. Endothelial progenitor cells, atheroma burden and clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2013;99(11):791-8.
56. Sutherland D, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. *International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. J Hematother.* 1996 Jun;5(3):213-26.
57. Ingram DA, Caplice NM, Yoder MC. Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining endothelial progenitor cells. *Blood.* 2005 Sep;106(5):1525-31.
58. Morishita T, Uzui H, Nakano A, Mitsuke Y, Geshi T, Ueda T, et al. Number of endothelial progenitor cells in peripheral artery disease as a marker of severity and association with pentraxin-3, malondialdehyde-modified low-density lipoprotein and membrane type-1 matrix metalloproteinase. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(2):149-58.
59. Tamura M, Sebastian S, Gurates B, Yang S, Fang Z, Bulun SE. Vascular endothelial growth factor up-regulates cyclooxygenase-2 expression in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3504-7.
60. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical re-evaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res.* 2012 Feb;110(4):624-37.
61. Huang CY, Shih CM, Tsao NW, Lin YW, Huang PH, Wu SC, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves neovascularization by increasing circulating endothelial progenitor cells. *Br J Pharmacol.* 2012;167(7):1506-19.

(Надійшла до редакції 09.11.2018 р.)

Механізми регенерації ендотелію при сахарному діабеті

А.С. Кузнецова, Е.С. Кузнецова, Т.Н. Биць, Л.М. Бобрик, Е.Н. Кузнецова, А.И. Гоженко

ГП «Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту МОЗ України», г. Одеса

Резюме. Ендотелію судин — основний орган-мішень, страждаючий при сахарному діабеті (СД) і серцево-судинних захворюваннях (ССЗ). В огляді розглянуто роль ендотеліальних прогениторних клітин (ЕПК) в регенерації ендотелію та в утворенні нових кровоносних судин. Описано механізми міграції та мобілізації ЕПК з кісткового мозку в зону пошкодження. Приведено дані про зниженні кількості та порушенні функції ЕПК при ССЗ і СД. В статті представлені дані про гетерогенність популяції ЕПК, про різні комбінації поверхневих маркерів, які використовуються для ідентифікації даних клітин. Разом з тим на даний момент не розроблені протоколи для ідентифікації ЕПК, що підтверджує актуальність пошуку фенотипу ЕПК, який був би прийнят за стандарт.

Ключові слова: ендотеліальні прогениторні клітини, ангиогенез, регенерація ендотелію, ендотеліальна дисфункція, сахарний діабет.

Механізми регенерації ендотелію за цукрового діабету

Г.С. Кузнецова, К.С. Кузнецова, Т.М. Биць, Л.М. Бобрик, О.М. Кузнецова, А.І. Гоженко

ДП «Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса

Резюме. Ендотелію судин — основний орган-мішень, що потерпає за цукрового діабету (ЦД) і серцево-судинних захворювань (ССЗ). В огляді розглянуто роль ендотеліальних прогениторних клітин (ЕПК) у регенерації ендотелію та утворенні нових кровоносних судин. Описано механізми міграції та мобілізації ЕПК з кісткового мозку в зону пошкодження. Наведено дані про зниження кількості та порушення функції ЕПК за ССЗ і ЦД, а також про гетерогенність популяції ЕПК, про різні комбінації поверхневих маркерів, які використовуються для ідентифікації даних клітин. Наразі не існує протоколу для ідентифікації ЕПК, що підтверджує актуальність пошуку фенотипу ЕПК, який може бути прийнятий за стандарт.

Ключові слова: ендотеліальні прогениторні клітини, ангиогенез, регенерація ендотелію, ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет.

В Киеве с успехом прошла крупнейшая выставка здравоохранения – Public Health 2018



В медицинском сообществе Украины подводить итоги года и строить планы на следующий год принято в дни работы Международной медицинской выставки Public Health. В этом году выставка проводилась в двадцать седьмой раз и проходила в МВЦ со 2 по 4 октября, в течение которых представители департаментов здравоохранения, общественных медицинских организаций, ведущие игроки профильного рынка и специалисты отрасли обсудили тенденции развития и актуальные задачи системы здравоохранения Украины. Официальную поддержку в проведении выставки оказали Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Всеукраинская ассоциация главных врачей Украины, Украинская ассоциация медицинского туризма и Ассоциация радиологов Украины.

Статистика выставки говорит сама за себя: 283 экспонента, среди которых ведущие производители и дистрибьюторы оборудования, материалов и медикаментов, а также поставщики медицинских услуг, продемонстрировали десяти тысячам профессиональных посетителей выставки новшества и достижения мировой медицины, наработанные за прошедший год. В выставке приняли участие компании из Австрии, Беларуси, Германии, Грузии, Индии,

Италии, Китая, Кореи, Пакистана, Польши, Украины и Чехии.

Профессиональные посетители Public Health 2018 в полной мере смогли ознакомиться с тематическими разделами выставки, среди которых: техника и оборудование, инструменты, изделия медицинского назначения, ортопедическая и реабилитационная техника, офтальмология, экстренная медицина, репродуктивная и перинатальная медицина, цифровая медицина, медицинский туризм, стоматологическое оборудование и материалы, лабораторная медицина и, конечно же, здоровый образ жизни.

Среди участников выставки этого года такие известные компании, как: «Аймес Украина» (Samsung), «Биомед», «Ваше Здоровье Трейдинг», ВКФ «Медтехника», «Виола Медтехника», «Волсмарт», DeutschMedic GmbH, Gurdasmal Hospitality and Consultancy Services Private Limited, «Евромед Проект», «Завет», «Здорово», «Инмед Украина» (Canon Medical Systems), «Интернешнл медикл эквипмент» (Omron), «Кардио», «Квант ЗРО», «Кейс телемедицинских технологий», «Медгарант», «Мед Эксим», «Медлайн», «Медстар Солюшнс», «Медисторе», «Медицинские индивидуально оптимальные технологии (Schiller Medical), МТИ, «Нертус», «Онико»,

OSD Восточная Европа, «Профимед», Protech Solutions, «Равита Украина», RH, ReMED, Sonoscare, «Мир пожилого человека», «Телеоптик», «Тиана», «Укрмедэксперт»/ Shimadzu, «Ютас» и многие другие.

В ходе выставки было проведено 26 специализированных конференций, семинаров, «круглых столов», а также практикумов по офтальмологии, гинекологии, реабилитации, радиологии и экстренной медицине. В течение всех трех дней работы выставки, на площадке Digital Med, демонстрировались новые возможности IT-технологий для медицинского сервиса.

Участники традиционного семинара «Клуб мэров» ознакомились с успешным опытом внедрения новшеств в работе медицинских учреждений и поиска новых источников финансирования, а также обсудили актуальные аспекты медицинской реформы в Украине. В семинаре приняли участие более 180 мэров городов и руководителей медицинских учреждений.

Еще большую популярность приобрел, теперь проводимый на постоянной основе, **«День главного врача»** и уже также неотъемлемый атрибут выставки — награждение лучших медицинских менеджеров Всеукраинской наградой «Главный врач года». По итогам достижений претендентов и за их вклад в развитие учреждения и региона, экспертная комиссия определила лидера и лауреатов второй и третьей степеней. Почетное звание победителя было присвоено Роману Колонтаю — главному врачу коммунального некоммерческого предприятия «Балтский центр первичной медико-санитарной помощи» Балтского городского совета Одесской области (г. Балта). Генеральным спонсором «Дня главного врача» выступила сеть медицинских лабораторий «СИНЭВО», образовательным спонсором — бизнес-школа МИМ-Киев.

Впервые на одной площадке с Public Health был проведен III International Dental Forum (IDF) — выставка стоматологического оборудования и материалов и серия научно-практических и бизнес-мероприятий. **Во время работы** IDF Conference ведущие специалисты поделились новыми техниками лечения,

обсудили вопросы и тенденции развития стоматологической практики. Успешно прошла конференция молодых ученых и врачей «Быть лучшим!», в ходе которой были вручены награды в номинации «Молодые таланты».

Участники и посетители VI Международной выставки и конференции медицинского туризма МТЕС.Kiev обменялись опытом развития деловых отношений между национальными компаниями и иностранными представительствами.

Одновременно с выставкой состоялся VI Международный конгресс медицинского туризма, в работе которого приняли участие депутаты Верховной Рады Украины, представители зарубежных клиник, врачи, специалисты, операторы медицинского туризма. В повестке дня мероприятия были новые возможности и перспективы украинского въездного туризма.

Высокая репутация организаторов выставки и ежегодное расширение географии ее экспонентов дает украинским медикам и бизнесменам уникальную возможность налаживать партнерство с ведущими медицинскими центрами и лучшими мировыми производителями продукции медицинского назначения.

Участие в Public Health — это великолепная возможность представить свой продукт целевой аудитории, сформировать новые деловые связи, привлечь инвестиции и заключить выгодные контракты.

Добро пожаловать на Public Health 1-3 октября 2019!

МВЦ, Броварской пр-т, 15, м. «Левобережная», Киев, Украина.

Организаторы Международной медицинской выставки Public Health:

ДП «Премьер Экспо» (ITE Group Plc) и GIMA (ITE Group Plc).

Директор выставки Public Health — Инна Задорожня.

Аккредитация СМИ — Богдана Маевская.

Контакты: Тел.: +38 (044) 496 86 45 (доп. 234, 262, 273).

E-mail: I. Zadorozhnyia@pe.com.ua

E-mail: B. Maevskaya@pe.com.ua

Подробнее здесь: www.publichealth.com.ua