

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466

eISSN 2524-0439

Індекс 74172

Ендокринологія

E N D O K R Y N O L O G I A

ТОМ 24

№4

2019

Кожен день стане сонячним!

ВІТАГАМА D₃ 2000

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму¹
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів¹
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему¹



Не містить:

- консервантів
- барвників

ВІТАГАМА D₃ 2000

Vitagamma® D₃ 2000

Холекальциферол 2000 МО (IU)

Дієтична добавка до раціону харчування
Як додаткове джерело вітаміну D₃

50 таблеток



ВІТАГАМА D₃ 2000
50 таблеток
ДІЄТИЧНА ДОБАВКА ДО РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ

1. В.Поворознюк, П.Плутовскі «Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування»

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА D₃ 2000. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 2000 міжнародних одиниць [IU] вітаміну D₃ (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** Вітагама D₃ 2000 містить 2000 міжнародних одиниць [IU] вітаміну D₃ (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічні реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагнезії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим:** приймати кожної другої доби по 1 таблетці (першу добу приймають 1 таблетку Вітагама D₃ 2000, другу добу роблять перерву, третю добу приймають 1 таблетку Вітагама D₃ 2000). В подальшому потрібно дотримуватися вищезгаданої схеми прийому, якщо лікар не призначив іншої схеми для застосування. У період вагітності або годування груддю вітамін D₃ повинен надходити до організму у необхідній кількості. Перевищення дози може погано позначитися на здоров'ї матері та дитини. Слід уникати довготривалого передозування вітаміном D. У період вагітності вітамін D₃ слід застосовувати тільки після рекомендацій лікаря. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.

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



НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ



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

2019

ТОМ 24, № 4
VOLUME 24, No. 4

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2019
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2019

Ендокринологія

2019

Том 24, № 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
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]
ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]
Богданова Т.І., Большова О.В., Дагого-Джек С. (США),
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
<http://www.endokrynologia.com.ua>. eISSN 2524-0439
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 12.11.2019 (протокол № 13)

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

Видавець: ТОВ «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. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 12.11.2019. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2019
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2019

ENDOKRYNOLOGIA

2019

Volume 24, No. 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4

Founder: State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.07.2015 № 1021, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical and biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors]

GIRYAVENKO O.Ya. [executive secretary]
Bohdanova T.I., Bol'shova O.V., Dagogo-Jack S. (USA),
Karachentsev Yu.I., Kovalenko A.Ye., Kovzun O.I., Korpachev V.V.,
Kravchenko V.I., Luchyts'kyy Ye.V., Man'kovs'kyy B.M., Naumenko V.H.,
Orlenko V.L., Poltorak V.V., Pushkar'ov V.M., Reznikov A.G.,
Thomas J. (Great Britain), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL COUNCIL:

Botsyurko V.I. (Ivano-Frankivsk), Vendzylovych YU.M. (Lviv),
Vlasenko M.V. (Vinnytsia), Voynilovych V.O. (Chernihiv),
Kyrylyuk M.L. (Kyiv), Melnychenko H.O. (Russian Federation),
Sprynchuk N.A. (Kyiv), Tkach S.M. (Kyiv), Hutch M. (USA), Shestakova M.V. (Russian Federation)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komissarenko, Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +38 (044) 430-36-94, fax: +38 (044) 428-19-96
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com

Full text of the journal presented on <http://www.endokrynologia.com.ua>
eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (12 November, 2019, Protocol № 13)

*The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles.
The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.
No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.*

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medkniga.kiev.ua
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20/12/2007
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +38 (066) 753-81-78,
+38 (067) 847-85-05
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +38 (044) 587-81-07

For printing on 12.11.2019. Circulation 4000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199

© State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2019
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2019



АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ,
04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



- ◆ Ефективна терапія знеболення та тривожних розладів¹⁻³
- ◆ Кращий профіль безпеки^{4,5}
- ◆ Доведена біоеквівалентність до оригінального прегабаліну⁶



ОГРАНІЯ
PREGABALIN

МАЙСТЕРНІСТЬ ЗНЕБОЛЕННЯ

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ОГРАНІЯ

Склад: діюча речовина: прегабалін; 1 капсула містить 75 мг, 150 мг або 300 мг прегабаліну. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Фармакологічні властивості. Прегабалін є аналогом гамма-аміномасляної кислоти ((S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота). Механізм дії. Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею ($\alpha_2\delta$ білок) потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі. Показання. Невропатичний біль. Застосовують для лікування невропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. Епілепсія. Призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. Генералізований тривожний розлад. Препарат застосовують для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. Фібриллярна. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Діапазон доз може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Дозу розділити на 2 або 3 прийоми. Препарат Огранія можна приймати незалежно від прийому їжі. Призначений виключно для перорального застосування. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Огранія дітям не були встановлені. Упаковка. Капсули по 75 мг: по 7 капсул у блистері; по 2 блистери у паці. Капсули по 150 мг та 300 мг: по 10 капсул у блистері; по 3 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак». Р. п. МОЗ України: № UA/15217/01/01, № UA/15217/01/02, № UA/15217/01/03 від 21.06.2016.

Література: 1. Rowbotham M. APS. 2003. 2. Brasser M. et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in patients with neuropathic pain in real-life settings. poster EFNS. 2006. 3. Pregabalin administered as an anxiolytic agent in ultrasound-guided infraclavicular block: a controlled, double-blind, dose-ranging trial / M.B. Cegin, I. Soyoral, N. Yuzkai et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences-2016. – V. 20. – P. 568–574. 4. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. Journal of Pain Research (2014) 439–477. 5. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. Journal of Pain Research (2015) 8:467–497. 6. Збір Державної Фармакології України, 2015.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про медичний препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

УКР/ПРОМО/02/2016/ОГР/ДМ/002

Діапірид®

Glimepiride

ВОЛОДАР «ЦУКРОВИХ» СТИХІЙ!



- подвійна сила*
- надійний захист*
- прогнозований контроль*
- доведена біоеквівалентність*

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Діапірид®

Склад: 1 таблетка містить глімепіриду (мікронізованого) 2 мг, 3 мг або 4 мг у перерахуванні на 100% речовину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні засоби. Пероральні гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. **Показання.** Інсулінонезалежний цукровий діабет II типу, якщо рівень цукру в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Противопоказання.** Інсулінозалежний цукровий діабет I типу, діабетичний кетоацидоз, діабетична кома; тяжкі порушення функцій нирок або печінки; підвищена чутливість до глімепіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакції підвищеної чутливості). **Спосіб застосування та дози.** Дозування залежить від результатів аналізів вмісту глюкози в крові та сечі. Зазвичай Діапірид застосовують 1 раз на добу. Препарат рекомендується приймати незадовго до чи під час ситного сніданку або, якщо сніданку немає, незадовго перед або під час першого основного прийому їжі. Початкова доза становить 1 мг глімепіриду на добу. Якщо така доза дає змогу адекватно контролювати рівень цукру, її застосовують як підтримуючу. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозування потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1–2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг Діапіриду на добу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». **Р. п. МОЗ України:** Діапірид® 2 мг: № UA/16360/01/01 від 13.10.2017. Діапірид® 3 мг: № UA/16360/01/02 від 13.10.2017. Діапірид® 4 мг: № UA/16360/01/03 від 13.10.2017.

* Recent development of single preparations and fixed-dose combination tablets for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A comprehensive summary for antidiabetic drugs: Jianwen Li, He Lian 2016.

Інформація для розповсюдження серед лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.



АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ,
04080, Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

UKR/PP/010/01/01/2017/ДІП/ДІМ/003

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 295 Маса миокарда левого желудочка и ее связь с вариабельностью ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа
Егорова М.С.
- 302 Activation of the last protein kinases of insulin signaling cascade in peripheral blood mononuclear cells of diabetic patients with different types of cancer
Vatseba T.S., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Kovzun O.I., Guda B.B., Pushkarev V.M., Tronko M.D.
- 311 Ультразвукові та цитологічні характеристики радіючутливості метастазів папілярного раку щитоподібної залози
Зелінська Г.В., Шелковий Є.А.
- 318 Частота депресивних станів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу
Шевчук М.В., Циганенко О.О., Тараненко О.В., Крижевський В.В., Маньковський Б.М.
- 323 Неспецифічний захист й особливості автоімунних процесів у пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом на тлі гіпотиреозу
Лисенко Б.М., Гордійчук О.А., Хабрат Б.В., Струк Т.А., Литвак О.О., Гирявенко О.Я., Хабрат А.Б.
- 331 Дослідження механізмів цитотоксичної дії адренкортикостероїдних та антимітотичних препаратів в адренкортикоцитах людини
Лукашеня О.С., Левчук Н.І., Ковзун О.І.

ORIGINAL PAPERS

- 295 Left ventricular myocardial mass and its relationship with heart rate variability in patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus
Egorova M.S.
- 302 Активация конечных протеинкиназ инсулинового сигнального каскада в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с диабетом и различными типами рака
Вацеба Т.С., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И., Пушкарев В.М., Гуда Б.Б., Тронько Н.Д.
- 311 Ultrasound and cytological characteristics of radiosensitivity of papillary thyroid cancer metastases
Zelinskaya G.V., Shelkovoy E.A.
- 318 The frequency of depressive status in patients with type 2 diabetes mellitus
Shevchuk M.V., Tsiganenko O.O., Taranenko O.V., Kryzhevsky V.V., Mankovsky B.M.
- 323 Nonspecific protection and features of autoimmune processes in patients with external genital endometriosis against hypothyroidism
Lysenko B.M., Khabrat B.V., Gordejchuk A.A., Struk T.A., Lytvak O.O., Giryavenko O.Ya., Khabrat A.B.
- 331 Study of the mechanisms for cytotoxic effects of adrenocorticolytic and antimitotic drugs in human adrenocorticocytes
Lukashenia O.S., Levchuk N.I., Kovzun O.I.

Зміст / Table of contents

337 Пренатальне застосування порогової дози ендокринного дизраптора дібутилфталату викликає передчасну вікову інволюцію органів репродуктивної системи самців щурів

Резніков О.Г., Сачинська О.В., Фалюш О.А.

337 Prenatal application of threshold dose of endocrine disruptor dibutylphthalate causes preterm age involution of the organs of the rat reproductive system

Reznikov A.G., Sachynska O.V., Faliush O.A.

ОГЛЯДИ

346 Українсько-Американський проект дослідження наслідків опромінення in utero внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: огляд наукових публікацій

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

REVIEWS

346 The Ukrainian-American project for studying the consequences of in utero exposure to ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl NPP: a review of scientific publications

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

360 Радиойодтерапия в лечении диффузного токсического зоба

Волынец И.П.

360 Radioactive iodine treatment for diffuse toxic goiter

Volynets I.P.

367 Вітамін D у генетичному аспекті та його роль за цукрового діабету 1-го типу

Шубелка Х.М., Олексик О.Т., Олексик Т.Х., Гасинець Я.С.

367 Vitamin D in the genetic aspect, the role in type 1 diabetes mellitus

Shchubelka K.M., Oleksyk O.T., Oleksyk T.K., Hasynets Y.S.

ЛЕКЦІЇ

373 L-аргінін у нормі та патології

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

LECTURE

373 L-arginine in norm and pathology

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

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

386 Олександр Григорович Резніков – до 80-річчя від дня народження

ACTUAL INFORMATION

386 Alexander Grigorovich Reznikov - to the 80th Anniversary of birthday

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперлікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії, Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber AJ, et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 2. Fujjoka K, et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L, et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

GLUC-IMI-122017-004

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**

ВПЕРШЕ!

Для хворих на цукровий діабет 2 типу

РАЙЗОДЕГ® — розумне рішення для БАЗАЛ+ терапії

Райзодег® — перший препарат,
що містить базальний інсулін
ультратривалої дії і болісний
інсулін в одній шприц-ручці¹⁻³

✓ Успішне зниження HbA1c¹⁻³

⚡ Менший ризик гіпоглікемії
у порівнянні з гларгіном
100 Од³

✍ Гнучкість у виборі часу
ін'єкції¹

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РАЙЗОДЕГ® ФЛЕКСТАЧ® (RYZODEG® FLEXTOUCH®)*

Реєстраційне посвідчення № UA/14281/01/01 наказ міністерства охорони здоров'я України 30.03.2015 № 182

Склад: діючі речовини: інсулін дегludeк, інсулін аспарт; 1 мл розчину (100 Од/мл) містить 70 Од (еквівалентно 2,56 мг) інсуліну дегludeк, 30 Од (еквівалентно 1,05 мг) інсуліну аспарт. 1 попередньо наповнена шприц-ручка, що містить картридж ємністю 3 мл, що еквівалентно 300 Од інсуліну дегludeк/інсуліну аспарт. Вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*.
Допоміжні речовини: гліцерин, метакрезол, фенол, натрію хлорид, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Комбінації інсулінів короткої дії з інсулінами середньої та тривалої дії. Код АТХ А10А D06.

Показання. Лікування цукрового діабету у дорослих.

Протипоказання. Підвищена чутливість до інсуліну дегludeк, інсуліну аспарт або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

Спосіб застосування та дози. **Дозування** Препарат Райзодег® ФлексТач® – розчинний препарат інсуліну, що складається з базального інсуліну ультратривалої дії – дегludeк та прандіального інсуліну швидкої дії – аспарт. Препарат можна вводити один або два рази на добу з основним прийомом їжі. За необхідності пацієнт може змінити час введення препарату, за умови що препарат Райзодег® ФлексТач® при прийомі один раз на добу застосовується разом з основним прийомом їжі. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами чи в комбінації з болісним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої/швидкої дії під час додаткових прийомів їжі. Дозування препарату визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендації щодо коригування дози в першу чергу базуються на вимірюваннях глюкози в плазмі крові натще. Як і у випадку з іншими препаратами інсуліну, корекція дози може також потребуватися при зміні пацієнта фізичної активності або звичного раціону харчування, при супутніх захворюваннях.

Побічні реакції. Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Нижче наведено перелік побічних реакцій, що базуються на даних клінічних досліджень та класифікованих за частотою та класами систем органів згідно MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, кропив'янка. З боку харчування та обміну речовин: дуже часто – гіпоглікемія. З боку шкіри і підшкірної клітковини: невідома частота – ліподистрофія. Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій: часто – реакції в місці введення; нечасто – периферичний набряк.



Термін придатності. 2,5 року.

Умови зберігання. Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморозувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого відкриття зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °С-8 °С. Використати протягом 4 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закрити ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. А/Т Ново Нордск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark.

Дата останнього перегляду: 29.11.2017

Посилання:

1. Ryzodeg® [Summary of product characteristics]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2016. 2. Fulcher G, Christiansen JS, Bantwal G, et al; on behalf of the BOOST: Intensify Premix I Investigators. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. Diabetes Care. 2014;37(8):2084-2090. 3. Onishi Y, Ono Y, Rabol R, Endahl L, et al. Superior glycaemic control with once daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. Diabetes Obes Metab. 2013;15(9):826-832.

* Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосувати або призначити препарат.

** Ново Нордск®

† Райзодег® – інсулін дегludeк та інсулін аспарт (технологія рДНК) для підшкірного введення. Представлена інформація призначена виключно для розширення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордск Україна», вул. Болсуновська, 13–15, 01014, Київ, Україна.
Тел. (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01, www.novonordisk.ua; www.novonordisk.com; www.diabet.org.ua

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.295

Масса миокарда левого желудочка и ее связь с вариабельностью ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа

М.С. Егорова

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

Резюме. Вопросы взаимосвязи кардиальной и церебральной патологии вызывают несомненный интерес у врачей различных специальностей, динамично расширяясь. **Цель работы** — выявить взаимосвязи между массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и показателями вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с церебральным атеросклерозом (ЦА) 1-3-й стадий, в т. ч. и с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). **Материал и методы.** В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 229 пациентов с ЦА 1-3-й степени. Пациентов распределили на 2 группы: I — с ЦА 1-2-й степени (без ишемического инсульта — группа сравнения); II — общая группа пациентов, перенесших ишемический атеротромботический инсульт (ИИ). **Результаты.** Сравнимые группы статистически значимо различались по показателям толщины стенок левого желудочка (ЛЖ). Так, значения минимальной толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) были в группе пациентов с ЦА в 1,18 раза и 1,17 раза меньше соответственно по сравнению с показателями группы пациентов с ИИ. Для выявления взаимосвязей проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В общей группе пациентов, перенесших ИИ, установлена только обратная корреляционная связь между показателями ММЛЖ и НЧ/ВЧ% ($r = -0,30$), а в группе пациентов без ИИ с ЦА 1-2-й стадии связей установлено не было. **Выводы.** У пациентов с ЦА 1-2-й степени и СД2 толщина МЖП и ЗСЛЖ достоверно меньше, а концентрический недилатационный тип ремоделирования ЛЖ встречается значимо чаще по сравнению с пациентами, перенесшими ИИ, что свидетельствует прежде всего о том, что перенесенный

* 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: emariya83@gmail.com

Оригінальні дослідження

инсульт самостоятельно не является предиктором последующих кардиоваскулярных событий. Наличие обратной корреляционной связи между ММЛЖ и соотношением симпатической/парасимпатической компонент ВРС у постинсультных пациентов с СД2 и отсутствие таковой у пациентов с начальными проявлениями ЦА и СД2 свидетельствует о более выраженных физиологических взаимосвязях и менее выраженной автономии вегетативной нервной системы после значимого кардиоваскулярного события у пациентов с проявлениями ЦА.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, церебральный атеросклероз, масса миокарда левого желудочка, вариабельность ритма сердца.

Введение

Вопросы взаимосвязи кардиальной и церебральной патологии вызывают несомненный интерес у врачей различных специальностей, динамично расширяясь. Изменение функции и структуры сердечной мышцы в ответ на острую и хроническую ишемию головного мозга уже много лет рассматривают в рамках цереброкардиального синдрома — сложного комплекса метаболических, структурных и электрофизиологических сдвигов, возникающих в миокарде в ответ на острую или хроническую ишемию головного мозга. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — одна из важнейших причин заболеваемости и смерти среди взрослого населения. Наиболее часто основой поражения сосудистой системы мозга, приводящей к развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный атеросклероз [11, 15].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) в большинстве случаев является следствием гипертонической болезни. Но, как показывает практика, ГЛЖ часто обнаруживается и у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий, ожирением, сахарным диабетом (СД) и ЦВЗ. Кроме того, накопились новые данные о патогенезе ГЛЖ, которые требуют обобщения. Во многих исследованиях изучали частоту и прогностическое значение ГЛЖ [1-5]. В общей популяции ее распространенность увеличивается с возрастом и достигает по критериям сонографии 19% у лиц 17-90 лет [1], а при артериальной гипертензии (АГ) — 20-50% [6]. Увеличение массы левого желудочка (ЛЖ) на 50 г/м в индексе массы/высоты ЛЖ у мужчин и женщин связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий приблизительно на

50% [2]. По данным панели NHANES II (1976-1992), у лиц с ГЛЖ в два раза возрастает вероятность сердечно-сосудистых событий после коррективки на АГ [3]. По результатам обследования 2461 больного, у которых диагноз ИБС был подтвержден ангиографически, больные с ГЛЖ имели на 56% больше риск смерти в течение трех лет, чем больные без ГЛЖ после коррективки относительно других факторов риска [4]. Интересно, что диагностические критерии ГЛЖ по результатам сонографии или ЭКГ предсказывают смертность независимо [5]. У больных ИБС концентрическая гипертрофия связана с большим риском развития сердечной смерти, чем у лиц с нормальной геометрией. Так, в одном исследовании у больных ИБС реконструировали геометрические образцы изображения сердца, полученные при ангиографии. Установлено, что риск смерти больных с концентрической гипертрофией ГЛЖ выше, чем при эксцентрической или нормальной геометрии [7]. Ретроспективный анализ данных больных с гипертонической болезнью без ИБС показал подобный риск для сердечной смерти у больных с концентрической гипертрофией [8].

В клинических исследованиях показано, что реакции вегетативной нервной системы могут служить предикторами развития аритмий у больных с патологическими изменениями в сердце, например при наличии гипертрофии левого желудочка [7, 10, 15, 17]. Некоторые авторы предполагают, что дисфункция вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) влияет на выживаемость после инсульта [1]. В настоящее время наиболее широко анализ ВРС применяется при различных вариантах кардиоваскулярной патологии, в частности при артериальной гипертензии и ишемическом инсульте, для стратификации риска внезапной

смерти [1, 3-6, 10]. Вегетативная дисфункция, проявляющаяся в изменениях ВРС, при ишемическом поражении головного мозга имеет большое значение в прогнозировании исхода заболевания и оказывает влияние на течение постинсультного периода. Однако стоит отметить некоторую противоречивость полученных данных, а также отсутствие жестких критериев отбора пациентов для исследований, исключая любые сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на ВРС [3, 4, 6]. Это позволяет селективно выявлять изменения ВРС, зависящие непосредственно от инсульта. Однако у большинства пациентов с ишемическим поражением головного мозга диагностирована сопутствующая кардиальная патология, которая может влиять на течение постинсультного периода и выживаемость больных. Также необходимо отметить, что лишь в одной работе [6] изучали состояние очень низкочастотного компонента ВРС как показателя активности надсегментарных структур, тогда как в других работах [6, 9, 16] анализировали только параметры мощности в области высоко- и низкочастотного диапазонов.

Таким образом, несмотря на сравнительную «молодость» вопросов кардионеврологии как научного направления, определена роль патологии сердца в патогенезе инсульта, изучены некоторые центральные механизмы нервной регуляции деятельности сердца и особенности кардиоцеребральных взаимосвязей в острый период инсульта. Однако до настоящего времени не представлены динамические механизмы формирования особенностей цереброкардиальных взаимосвязей у больных с различными стадиями церебрального атеросклероза.

Цель работы — выявить взаимосвязи между ММЛЖ и показателями ВРС у пациентов с церебральным атеросклерозом (ЦА) 1-3-й стадий, в т. ч. и с СД2.

Материал и методы

В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 229 пациентов с ЦА 1-3-й степени. Диагноз ЦА выставляли в соответствии с классификацией атеросклероза ВОЗ от 2015 года и подтверждали данными лабораторных и инструментальных исследований (ультразвуковая доплерография церебральных

артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга). Пациентов распределили на 2 группы: I — с ЦА 1-2-й степени (без ИИ — группа сравнения); II — общая группа пациентов, перенесших ишемический атеротромботический инсульт (**табл. 1**).

Дизайн исследования: простое проспективное нерандомизированное, с последовательным включением пациентов. Проводилось на базе отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» и ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев.

В исследование не включали пациентов со всеми формами фибрилляции предсердий, неконтролируемой ГБ (АД) >160/90 мм рт. ст., нарушениями ритма, требующими проведения антиаритмической терапии, снижением ФВ <40% по данным двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), сердечной недостаточностью (III, IV ФК по NYHA), выраженными нарушениями функции почек и печени, с наркотической или алкогольной зависимостью, перенесенными острыми воспалительными заболеваниями в течение предшествующего месяца. В исследовании не принимали участия пациенты, перенесшие реваскуляризацию, с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда и ревматическими пороками сердца.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, кото-

Таблица 1. Демографические показатели больных с ЦА 1-3-й степени

| Параметр | ИИ (n=89) | ЦА (n=131) |
|--|--|-----------------------------------|
| Возраст, годы, Me (Q1; Q3) (min; max) | 63,0 (59,0; 68,0) (48,0; 75,0) | 60,0 (56,0; 65,0) (44,0; 75,0) |
| САД, мм рт. ст., Me (Q1; Q3) | 134 (121; 143) | 129 (126; 135) |
| ДАД, мм рт. ст., Me (Q1; Q3) | 78 (72; 97) | 76 (73; 95) |
| ПАД, мм рт. ст., Me (Q1; Q3) | 56 (49; 46) | 53 (40; 53) |
| Пол, n (%) | ж 32 (36,0) м 57 (64,0) | 101 (77,1)* 30 (22,9)* |
| Давность инсульта, годы, n (%) | 0,5 9 (10,1) 1 67 (75,3) 1,5 13 (14,6) | - - - |
| Давность ГБ, годы, n (%) | 3-5 47 (52,8) 6-10 42 (47,2) | 70 (53,4) 61 (46,6) |
| Сахарный диабет 2-го типа, % | 22,5 | 22,9% |

Примечание: * — разница достоверна ($p \leq 0,05$).

Оригінальні дослідження

рое было одобрено этическим комитетом ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» 11 января 2016 г.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное (общий анализ крови и мочи, определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспартат-аминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина) и инструментальные обследования (трансторакальная ЭхоКГ, электрокардиография (ЭКГ), МРТ головного мозга).

Исследование ВРС проводили на аппарате Schiller AT-10 plus (Швейцария) с использованием статистического анализа временной области и спектрального анализа короткой (пятиминутной) последовательности электрокардиографических интервалов R-R в состоянии покоя. Определяли следующие показатели временного анализа: стандартное отклонение (SD_{pp} , мс), стандартное отклонение разностей продолжительности соседних интервалов R-R ($RMSSD$, мс). При выполнении спектрального анализа определяли: общую мощность спектра ритма сердца (tP , mc^2), мощности в диапазоне 0,00-0,04 Гц (Vlf , mc^2), 0,04-0,15 Гц (lf , mc^2), 0,15-0,4 Гц (hf , mc^2) и соотношение lf/hf . Спектральные составляющие lf и hf анализировались как в абсолютных значениях, так и в производных от них нормализованных единицах (н.е.), которые автоматически рассчитывались по формулам: $lf_{norm} = lf / (tP - Vlf) \times 100\%$ и $hf_{norm} = hf / (tP - Vlf) \times 100\%$. Определялась также структура спектра в процентном соотношении составляющих: $\%Vlf$, $\%lf$, $\%hf$.

Эхокардиографические исследования проведены на аппарате Aplio 300 (Toshiba, Япония) с использованием фазированного датчика PST-30BT 3МГц, в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества. Определяли: конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический и конечно-диастолический объемы сердца (КСО, КДО), размер ЛП, правого желудочка (ПЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Рассчитывали индексы ЛП (иЛП) КСО и КДО (иКСО, иКДО), а также КСР и КДР (иКСР, иКДР), фракцию выброса ЛЖ (ФВ), ударный объем (УО), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (иММЛЖ). Для оценки

геометрии ЛЖ рассчитывали индекс относительной толщины стенок ЛЖ (иОТСЛЖ) с последующим выделением нормальной геометрии, концентрического ремоделирования, концентрической и эксцентрической гипертрофии [8].

Статистический анализ проводили с помощью непараметрических методов (критерий Манна – Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Результаты представлены в виде медианы и 25%, 75% квартилей.

Результаты и обсуждение

На первом этапе проанализировали толщину стенок ЛЖ и типы геометрии миокарда ЛЖ. Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту и уровням САД, ДАД, ПАД. Сравнимые группы статистически значимо различались по толщине стенок ЛЖ (табл. 2). Так, показатели минимальной толщина МЖП и ЗСЛЖ были в группе пациентов с ЦА в 1,18 раза и 1,17 раза меньше соответственно по сравнению с группой пациентов с ИИ.

Согласно данным «Prevalence and determinants of left ventricular geometric abnormalities in hypertensive patients», пациенты с АГ имеют 6 типов ГЛЖ в зависимости от значений иММЛЖ, иОТСЛЖ и степени дилатации ЛЖ (табл. 3).

В соответствии с вышеприведенной классификацией в анализируемых группах получены следующие результаты: в группе пациентов с ЦА и ИИ чаще всего встречались недилатационная эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ

Таблица 2. Структурно-функциональное состояние сердца у больных с ЦА 1-3-й степени, Ме (Q1; Q3)

| Показатель | ЦА (n=131) | ИИ (n=89) | U | p |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|-------|
| МЖПд, см | 1,02 (1,10; 1,20) | 1,20 (1,00; 1,30) | 2178 | 0,001 |
| ЗСЛЖд, см | 0,94 (1,10; 1,17) | 1,10 (0,98; 1,20) | 2048 | 0,001 |
| иКДО, мл/м ² | 60,89 (51,92; 68,98) | 53,38 (43,08; 64,18) | 4053 | 0,009 |
| ММЛЖ | 191,00 (146,00; 234,00) | 194,50 (163,00; 254,25) | 5193,00 | 0,795 |
| иММЛЖ | 89,12 (78,56; 114,66) | 90,12 (76,56; 113,66) | 5156,00 | 0,845 |
| иОТСМ | 0,43 (0,37; 0,49) | 0,43 (0,38; 0,49) | 4179,00 | 0,136 |

Таблица 3. Типы геометрии левого желудочка

| Тип геометрии ЛЖ | Определение | иММЛЖ, гр/м ² | иОТСЛЖ | Дилатация ЛЖ, КДО/Стела, мл/м ² |
|------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--|
| I | Нормальная геометрия ЛЖ | Ж ≤95 М ≤115 | <0,42 | <75 |
| II | Концентрическое ремоделирование ЛЖ | Ж ≤95 М ≤115 | >0,42 | <75 |
| III | Эксцентрическая недилатационная ГЛЖ | Ж ≥95 М ≥115 | <0,42 | <75 |
| IV | Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ | Ж ≥95 М ≥115 | <0,42 | >75 |
| V | Концентрическая недилатационная ГЛЖ | Ж ≥95 М ≥115 | >0,42 | <75 |
| VI | Концентрическая дилатационная ГЛЖ | Ж ≥95 М ≥115 | >0,42 | >75 |

(37,4% и 48,1%, 26,0% и 61,6% соответственно), однако III тип в 1,44 раза чаще встречался у пациентов с ЦА, а V тип — в 1,28 раза чаще у пациентов с ИИ. Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ наиболее часто наблюдалась у пациентов с ИИ — в 2,2 раза чаще, чем у пациентов с ЦА, а концентрическая дилатационная ГЛЖ чаще встречалась у пациентов с ЦА — в 1,8 раза чаще, чем у пациентов с ИИ (табл. 4).

На втором этапе проанализировали особенности вегетативного статуса обследуемых пациентов. Согласно данным таблицы 5, группа сравнения (ЦА 1-2-й степени), так же как и группа с ИИ, характеризовалась преобладанием в спектре волн очень низкой частоты с соотношением составляющих спектра: VLF > LF > HF, что свидетельствует о снижении активности сегментарных механизмов регуляции.

Необходимо отметить, что пациенты, перенесшие ИИ, имели более низкие показатели области очень низких частот и высоких частот по сравнению с группой пациентов с ЦА 1-2-й степени, что указывает на угнетение активности сегментарных систем, преимущественно за счет парасимпатического отдела у пациентов в постинфарктный период.

При анализе временных составляющих спектра ВРС установлено значимое снижение доли и величины показателя рNN50, отражающего парасимпатическую активность, у пациентов в общей группе ИИ по сравнению с группой ЦА

Таблица 4. Распределение типов геометрии левого желудочка у больных с ЦА 1-3-й степени, n (%)

| Тип геометрии ЛЖ | ЦА | ИИ |
|------------------|-----------|------------|
| I | 1 (0,8) | |
| II | 1 (0,8) | |
| III | 49 (37,4) | 19 (26,0)* |
| IV | 4 (3,1) | 5 (6,8)* |
| V | 63 (48,1) | 45 (61,6)* |
| VI | 13 (9,9) | 4 (5,5)* |

Примечание: * — значимая разница ($p \leq 0,05$).

Таблица 5. Показатели ВРС у пациентов с ЦА 1-2-й степени и перенесших ишемический атеротромботический инсульт, Me (Q1; Q3)

| ВРС | III — ЦА (n = 131) | IV — ИИ (n = 89) | U | p |
|------------|-----------------------|---------------------|------|-------|
| ОНЧ | 530,0 (292,0; 1055,0) | 157,0 (66,5; 397,0) | 4331 | 0,001 |
| НЧ | 281,00 (141,0; 610,0) | 157,0 (66,5; 397,0) | 4387 | 0,002 |
| НЧ, % | 23,4 (16,0; 30,8) | 18,5 (14,0; 28,4) | 4619 | 0,009 |
| ВЧ | 238,0 (113,0; 590,0) | 155,0 (28,0; 572,0) | 4930 | 0,052 |
| ВЧ п.у. | 41,2 (30,3; 53,5) | 37,6 (20,6; 56,2) | 5824 | 0,991 |
| НЧ/ВЧ, % | 110,8 (60,0; 212,3) | 77,0 (35,7; 264,0) | 5230 | 0,196 |
| ЧССср | 65,0 (59,0; 71,0) | 65,0 (58,0; 74,0) | 5804 | 0,956 |
| рNN50 | 8,0 (3,0; 30,0) | 4,0 (0,1; 19,5) | 4707 | 0,015 |
| рNN50, % | 2,0 (0,1; 10,0) | 1,0 (0,1; 6,0) | 4850 | 0,030 |
| Индекс HRV | 8,0 (7,0; 11,0) | 7,0 (5,0; 8,0) | 3872 | 0,001 |
| ТИ, % | 23,5 (10,40; 27,7) | 96,0 (80,0; 124,0) | 3717 | 0,001 |

Примечание: ОНЧ — очень низкочастотный спектр, НЧ — низкочастотный спектр, ВЧ — высокочастотный спектр, индекс HRV — индекс вариабельности ритма сердца, ТИ — триангулярный индекс, ЧССср — средняя частота сердечных сокращений.

1-2-й степени, что в некоторых исследованиях ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и находится в тесной взаимосвязи с патогенезом желудочковых аритмий и внезапной смерти.

У обследованных с ИИ величина триангулярного индекса, во-первых, была ниже 25 ед. (норма — 37). Во-вторых, значимые отличия наблюдались у всех пациентов, перенесших ИИ, по сравнению с группой пациентов с ЦА 1-2-й степени: так, у пациентов, перенесших ИИ, триангулярный индекс практически в 2 раза был ниже, чем у пациентов с ЦА. Прогностическая значимость триангулярного индекса подтверждена во многих исследованиях [13, 15, 17], и установлена прогностически неблагоприятная величина триангулярного индекса — 25 ед. и менее. Чувствительность в оценке неблагоприят-

Оригінальні дослідження

ных исходов, связанных с аритмией, составила 87%, специфичность — 56%, предсказывающая ценность положительного результата — 15%, предсказывающая ценность отрицательного результата — 98%. Показатель превосходит параметр SDNN с точки зрения предсказывающей ценности в выявлении экстрасистол высоких градаций, «пробежек», неустойчивой желудочковой тахикардии, снижения сократительной способности левого желудочка.

На третьем этапе задачей было выявление связи между ММЛЖ и показателями ВРС. Для этого проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Так, в общей группе пациентов, перенесших ИИ, установлена одна обратная корреляционная связь между показателями ММЛЖ и НЧ/ВЧ% ($r = -0,30$), а в группе пациентов без ИИ с ЦА 1-2-й стадии связей установлено не было.

Выводы

1. Для постинсультных пациентов с церебральным атеросклерозом характерны выраженные нарушения вегетативной регуляции ритма сердца, свидетельствующие об угнетении парасимпатического и активации симпатического отделов нервной системы, что является неблагоприятным предиктором с точки зрения формирования желудочковых аритмий и риска внезапной сердечной смерти.
2. У пациентов с церебральным атеросклерозом 1-2-й степени толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка достоверно меньше, а концентрический недилатационный тип ремоделирования левого желудочка встречается значимо чаще по сравнению с пациентами, перенесшими атеротромботический инсульт, что свидетельствует прежде всего, что перенесенный инсульт самостоятельно не является предиктором последующих кардиоваскулярных событий.
3. Наличие обратной корреляционной связи между ММЛЖ и соотношением симпатического/парасимпатического отделов ВРС у постинсультных пациентов и отсутствие таковой у пациентов с начальными проявлениями церебрального атеросклероза свидетельствует о более выраженных физиологических взаимосвязях и менее выраженной

автономии вегетативной нервной системы после значимого кардиоваскулярного события у пациентов с проявлениями церебрального атеросклероза.

Список использованной литературы

1. Гончар ИА. Состояние variability сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга. Дальневосточный медицинский журнал. 2011;2:12-15. Gontschar IA. [Heart rate variability state in patients with progressive atherothrombotic ischemic stroke]. Far East Medical Journal. 2011;2:12-15. (in Russian).
2. Долгов АМ. Цереброкardiaльный синдром при ишемическом инсульте (часть 1). Вестник интенсивной терапии. 1994;2:10-14. Dolgov AM. [Cerebrocardiac syndrome in ischemic stroke (Part 1)]. Vestnik intensivnoi terapii. 1994;2:10-14. (in Russian).
3. Рябыкина ГВ, Соболев АВ. Variability ритма сердца. Москва; 1998. 196 с. Ryabykina GV, Sobolev AV. [Heart rate variability]. Moscow; 1998. (in Russian).
4. Рябыкина ГВ, Соболев АВ. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. Москва; 2010. 320 с. Ryabykina GV, Sobolev AV. [Holter and bifunctional monitoring of ECG and blood pressure]. Moscow; 2010. (in Russian).
5. Самохвалова ЕВ, Гераскина ЛА, Фоякин АВ. Инфаркты мозга в каротидной системе и variability сердечного ритма в зависимости от поражения островковой доли. Неврологический журнал. 2009;4:10-15. Samokhvalova YeV, Geraskina LA, Fonyakin AV. [The cerebrovascular accident in the carotid system and heart rate variability depending on the defeat of the insular lobe]. Nevrologicheskii zhurnal. 2009;4:10-15. (in Russian).
6. Трунова ЕС. Состояние сердца и течение острого периода ишемического инсульта [диссертация]. Москва, 2008. 142 с. Trunova ES. [The heart condition and acute period of ischemic stroke [dissertation]]. Moscow; 2008. (in Russian).
7. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Домашенко МА. Variability сердечного ритма при ишемическом инсульте. Вестник аритмологии. 2004;35(Приложение от 28.05.2004):95. Fonyakin AV, Geraskina LA, Domashenko MA. [Heart rate variability in ischemic stroke]. Vestnik aritmologii. 2004;35(app.):95. (in Russian).
8. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Трунова ЕС, Самохвалова ЕВ. Изменения циркадного индекса частоты сердечных сокращений в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от особенностей очагового церебрального поражения. Функциональная диагностика. 2007;1:41-42. Fonyakin AV, Geraskina LA, Trunova YeS, Samokhvalova YeV. [Changes in the circadian index of heart rate in the acute period of ischemic stroke, depending on the characteristics of focal cerebral lesions]. Funktsionalnaya diagnostika. 2007;1:41-2. (in Russian).
9. Chen CF, Lai CL, Lin HF, Liou LM, Lin RT. Reappraisal of heart rate variability in acute ischemic stroke. Kaohsiung J Med Sci. 2011;27(6):215-21. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2010.12.014>
10. Dütsch M, Burger C, Dörfler S, Schwab MJ, Hilz MJ. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. Neurology. 2007;69(24):2249-55.
11. Fracica JV, Bigongiari A, Mochizuki L, Scapini KB, Moraes OA, Mostarda C, Caperuto EC, Irigoyen MC, De Angelis K, Rodrigues B. Cardiac autonomic dysfunction in chronic stroke women is attenuated after submaximal exercise test, as evaluated by linear and nonlinear analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:105. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0099-9>
12. Fyfe-Johnson AL, Muller CJ, Alonso A, Folsom AR, Gottesman RF, Rosamond WD, Whitsel EA, Agarwal SK, MacLehose RF. Heart Rate Variability and Incident Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2016;47(6):14528. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012662>
13. Grilletti JVF, Scapini KB, Bernardes N, Spadari J, Bigongiari A, Mazuchi FAES, Caperuto EC, Sanches IC, Rodrigues B, De Angelis K. Impaired baroreflex sensitivity and increased systolic blood pressure variability in chronic post-ischemic stroke. Clinics (Sao Paulo). 2018;73:e253. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e253>

14. Kwon DY, Lim HE, Park MH, Oh K, Yu SW, Park KW, Seo WK. Carotid atherosclerosis and heart rate variability in ischemic stroke. *Clin Auton Res.* 2008;18(6):355-7. <https://doi.org/10.1007/s10286-008-0502-z>.
15. Utriainen KT, Airaksinen JK, Polo OJ, Scheinin H, Laitio RM, Leino KA, Vahlberg TJ, Kuusela TA, Laitio TT. Alterations in heart rate variability in patients with peripheral arterial disease requiring surgical revascularization have limited association with postoperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events. *PLoS One.* 2018;13(9): e0203519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203519>.
16. Lees T, Shad-Kaneez F, Simpson AM, Nassif NT, Lin Y, Lal S. Heart Rate Variability as a Biomarker for Predicting Stroke, Post-stroke Complications and Functionality. *Biomark Insights.* 2018;13:1177271918786931. <https://doi.org/10.1177/1177271918786931>
17. Xu YH, Wang XD, Yang JJ, Zhou L, Pan YC. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Clin Interviewee's Aging.* 2016;11:2938. <https://doi.org/10.2147/CIA.S99542>

(Надійшла до редакції 11.11.2019 р.)

Маса міокарда лівого шлуночка та її зв'язок із варіативністю ритму серця в пацієнтів із церебральним атеросклерозом і цукровим діабетом 2-го типу

М.С. Єгорова

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

Резюме

Питання взаємозв'язку кардіальної та церебральної патології викликають безсумнівний інтерес у лікарів різних фахів, динамічно розширюючись. **Мета роботи** — виявити взаємозв'язки між масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) і показниками варіативності ритму серця (ВРС) у пацієнтів із церебральним атеросклерозом (ЦА) 1-3-ї стадій, у т. ч. і з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). **Матеріал і методи.** У комплексному клініко-інструментальному дослідженні взяли участь 229 пацієнтів із ЦА 1-3-го ступенів. Пацієнтів розподілили на 2 групи: I — із ЦА 1-2-го ступеня (без ішемічного інсульту (II) — група порівняння); II — загальна група пацієнтів, які перенесли ішемічний атеротромботичний інсульт. **Результати.** Порівнювані групи значуще різнилися за показниками товщини стінок лівого шлуночка (ЛШ). Так, значення мінімальної товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) були в групі пацієнтів із ЦА в 1,18 раза та 1,17 раза меншими відповідно від показників групи пацієнтів з II. Для виявлення взаємозв'язків проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. У загальній групі пацієнтів, які перенесли II, встановлено лише зворотний кореляційний зв'язок між показниками ММЛШ і НЧ/ВЧ% ($r = -0,30$), а в групі пацієнтів без II із ЦА 1-2-ї стадій зв'язків встановлено не було. **Висновки.** У пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій і ЦД2 товщина МШП і ЗСЛШ значуще менша, а концентричний недилатаційний тип ремоделювання лівого шлуночка трапляється вірогідно частіше порівняно з пацієнтами, які перенесли II, що свідчить насамперед про те, що перенесений інсульт самостійно не є предиктором наступних кардіоваскулярних подій. Наявність зворотного кореляційного зв'язку між ММЛШ і співвідношенням симпатичної/парасимпатичної компонент ВРС у постінсультних пацієнтів із ЦД2,

відсутність такого в пацієнтів із початковими проявами ЦА та ЦД2 свідчить про більш виражені фізіологічні взаємозв'язки та менш виражену автономію вегетативної нервової системи після значущої кардіоваскулярної події в пацієнтів із проявами ЦА.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, церебральний атеросклероз, маса міокарда лівого шлуночка, варіативність ритму серця.

Left ventricular myocardial mass and its relationship with heart rate variability in patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus

M.S. Egorova

SI «V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine»

Abstract

The relationship between cardiac and cerebral pathology is of undoubted interest among doctors of various specialties, dynamically expanding. **Objective** — to identify the relationship between the mass of the left ventricular myocardium (MLVM) and heart rate variability (HRV) in patients with cerebral atherosclerosis (CA) of stage 1-3, including type 2 diabetes. **Material and methods.** 229 patients with 1st-3rd degree CA were involved in a comprehensive clinical and instrumental study. Patients were divided into 2 groups: I — with CA of 1-2 degree (without IS — comparison group); II — a general group of patients after an ischemic atherothrombotic stroke. **Results.** The compared groups were statistically significantly different in the thickness of the LV walls. Thus, the minimum thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle was in the group of patients with CA (1.18 and 1.17 times less, respectively, compared with the group of patients with IS). To identify the relationships, a correlation analysis was carried out with the calculation of the Spearman rank correlation coefficient. So, in the general group of patients who underwent IS, one inverse correlation was established between the parameters of MLVM and LF/HF% ($r = -0.30$), and in the group of patients without IS with CA 1-2 stages of communication were not established. **Conclusion.** In patients with cerebral atherosclerosis of the 1-2 degree and type 2 diabetes, the thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle is statistically significantly less, and the concentric non-dilatation type of left ventricular remodeling is statistically significantly more often compared with patients who underwent an atherothrombotic stroke, which primarily indicates the fact that a stroke alone is not a predictor of subsequent cardiovascular events. The presence of an inverse correlation between CML and the ratio of the sympathetic/parasympathetic HRV in post-stroke patients with type 2 diabetes and the absence of it in patients with initial manifestations of cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes indicate more pronounced physiological relationships and less pronounced autonomic nervous system after the onset of significant cardiovascular events in patients with manifestations of cerebral atherosclerosis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cerebral atherosclerosis, left ventricular myocardial mass, heart rate variability.

Activation of the last protein kinases of insulin signaling cascade in peripheral blood mononuclear cells of diabetic patients with different types of cancer

T.S. Vatsaba²,
L.K. Sokolova¹,
V.V. Pushkarev¹,
O.I. Kovzun¹,
B.B. Guda¹,
V.M. Pushkarev¹,
M.D. Tronko¹

¹SI «V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv

²SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk

Abstract. Akt/mTOR/p70S6K1 signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of cancer and diabetes. Macrophages and lymphocytes are involved in the pathogenesis of diabetes, diabetic atherosclerosis, formation of insulin resistance as well as immune response to cancer and tumor maintenance. **The aim** of the study was to determine the activation of Akt/mTOR/p70S6K1 in peripheral blood mononuclear cell (PBMC) of patients with type 2 diabetes (T2D) and cancer. **Results.** The level of insulin in the blood of diabetic patients with breast and endometrial cancer was significantly higher compared to control, whereas it did not differ from control in the blood of diabetic patients with colorectal and pancreatic cancer. The highest level of insulin was observed in the blood of patients with T2D solely. Almost the same pattern was observed concerning IGF-1 blood concentration. Akt S473 phosphorylation by mTORC2 was higher than control values in PBMC of breast and endometrial cancer diabetic patients. The level of Akt phosphorylation in PBMC of diabetic patients with colorectal and pancreatic cancer was lower than in control cells that corresponds to insulin and IGF-1 concentrations in the blood. There was no activation of Akt by mTORC2 in PBMC of diabetic patients. There is no activation of mTORC1 in PBMC of patients with cancer and diabetes but there is its significant activation in the cells of patients with T2D only. Probably the Akt activation by mTORC2 is not associated with activation of mTORC1 in the cells of patients with T2D. The decrease in mTORC1 activity occurred in the cells of diabetic patients with all studied types of cancer. It can be assumed, that diabetes-related PI3K/Akt signaling in PBMC is likely to interfere with cancer-related signaling mechanisms. There were the differences in oncological patients

* 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

© Т.С. Вацеба, Л.К. Соколова, В.В. Пушкар'єв, О.І. Ковзун, В.М. Пушкар'єв, Б.Б. Гуда, М.Д. Тронько

with T2D between breast/endometrial cancers, and pancreatic/bowel cancers considering IGF/insulin content in the blood and Akt activation in the PMBC, that could be explained by the specific hormonal background of the first types of cancers.

Conclusion. The hypothesis of reciprocal Akt phosphorylation by the PDK1 and mTORC2 complexes on Thr308 and Ser473, respectively, is discussed.

Keywords: Akt, mTORC1/2, p70S6K1, peripheral blood mononuclear cell, cancer, type 2 diabetes mellitus.

Protein kinase Akt (v-act murine thymoma viral oncogene homolog) plays a key role in regulation of cell growth, homeostasis, survival, proliferation and metabolism. Akt is activated by PDK1 via T308 phosphorylation in the T-loop of the catalytic domain and by rapamycin-insensitive mTORC2 through S473 phosphorylation in the hydrophobic region on the C-tail. Akt enhances insulin-dependent translocation of GLUT-4 and glucose transport, and activates downstream protein kinases mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) and p70S6K, which control protein synthesis [1].

The mTORC1 protein kinase controls cell growth and homeostasis, including protein synthesis, lipogenesis, glucose metabolism, autophagy, biogenesis of lysosomes, proliferation and survival, in response to environmental signals such as levels of amino acids, glucose, energy, oxygen and growth factors [2]. The mTORC1 also includes mLST8/GβL (mammalian lethal with Sec 13 protein 8/G-protein β-protein subunit like), deptor (DEP-domain-containing mTOR interacting protein) and raptor (regulatory-associated protein of mTOR), which is a scaffolding protein that mobilizes substrates for the mTOR kinase, interacting with their TOS (TOR signaling) motifs [3].

The main substrate of mTORC1 is protein kinase p70S6K. The evolutionary conserved kinases of ribosomal S6 protein belong to the family of AGC kinases (PKA, PKG and PKC) and play an important role in regulation of cell growth and metabolism [4]. S6K kinases are mTOR pathway effectors, and activation of the mTOR/S6K axis stimulates protein synthesis and cell growth [5].

The deregulation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K cascade often leads to serious diseases such as cancer and type 2 diabetes (T2D) [5].

It was established that regulation of insulin/IGF system is often disturbed in cancer. Epidemiological studies have shown that elevated IGF-1 plasma

concentrations are associated with a higher risk of developing various malignancies [6].

The peripheral blood mononuclear cell (PBMC) include several types of cells that play a significant role in the development of pathological conditions such as cancer, diabetes and its complications [7-9]. The PI3K/Akt pathway is involved in the activation of macrophages and lymphocytes, secretion of cytokines, initiation of inflammatory processes and immune surveillance failure [10].

The aim of the work was to determine the activation of the last 3 kinases of the PI3K/Akt/mTORC1/p70S6K cascade in PBMC of oncological patients with different types of cancer on the background of decompensated type 2 diabetes.

Material and methods

The study was conducted in the diabetology department of IEM and the department of internal medicine № 1, clinical immunology and allergology of Ivano-Frankivsk National Medical University. All patients signed informed consent to conduct further diagnostic and research study. PBMC were obtained from blood as previously described [11]. The PBMC collected were washed in PBS by centrifugation at 200 g to remove platelets and frozen at -80°C until use.

For determination of the phospho-Akt1/2/3 (p-S473), phospho-PRAS40 (p-T246) and phospho-p70S6K1 (p-T389) ELISA kits 85-86046, KHO0421 and 85-86053 were used respectively (Invitrogen, USA). The cells were lysed in the extraction buffer containing inhibitors of proteases and phosphatases. The measurements were carried out on a microplate reader (Bio-tek Instruments, USA) at a wavelength of 450 nm. The protein concentration in the lysate was determined using BCA protein assay kit (Novagen, USA).

Оригінальні дослідження

The levels of insulin and IGF-1 in the blood were determined using the automatic analyzer Stat fax 303+ (USA) with the diagnostic kits Insulin ELISA (EIA-2935) and IGF-1600 ELISA (EIA-4140) from DRG (Germany). HbA1c was determined by ion-exchange chromatography, using the Bio-Rad (USA) D-10 analyzer and reagents.

The OD values of samples obtained are located on the calibration curve satisfactorily coinciding with a theoretical lines that indicates no scattering of the data.

All examined patients belonged to the Caucasian race, age was in range from 46 to 72. The patients and a control group were selected with close age and body mass index.

The results of the study are presented as $M \pm SD$, $n=5-12$. To compare the data groups, one-way ANOVA and Student's t-test were used. Values of $P \leq 0.05$ were considered as significant.

Results and its discussion

The following groups were investigated: 1 – control group ($n=10$) – healthy people, representative by age; 2 – patients with breast cancer and diabetes ($n=7$); 3 – patients with endometrial cancer and diabetes ($n=8$); 4 – patients with colorectal cancer and diabetes ($n=6$); 5 – patients with pancreatic cancer and diabetes ($n=5$); 6 – patients with type 2 diabetes solely ($n=12$). Therapy of patients included combinations of glucose-lowering drugs and insulin. The average level of HbA1c in patients was $8.07 \pm 0.99\%$ corresponded to the decompensation of diabetes.

Patients with cancer were characterized as belonging to the clinical group II. Blood collection was carried out before specific antitumor therapy (chemotherapy, hormonal therapy, radiotherapy) was assigned.

It is known that in tissues of patients with T2D, as a result of prolonged exposure to high doses of insulin, the activity of Akt and its downstream kinases, mTORC1 and p70S6K, in metabolic tissues is enhanced, resulting in phosphorylation of key adapter protein of insulin cascade – IRS-1 (S307 and other amino acid residues), its degradation, impaired insulin signaling and, consequently, insulin resistance [9]. The level of phosphorylated Akt in PBMC of patients with T2D may be determined by the ratio of metformin and insulin effects. Metformin activates the AMPK and

inhibits mTORC1 activity, but improves insulin signaling. Insulin activates the signaling cascade of PI3K/Akt/mTORC1 and inhibits the activation of AMPK by metformin [12]. The final result of the interaction of these drugs and the signaling mechanisms induced is the state of Akt activity.

The PBMC include monocytes/macrophages and lymphocytes (T cells, B cells and NK) involved in the processes of cellular and humoral immunity as well as in pathogenesis of diabetes and its complications. PI3K/Akt/mTOR is a signaling cascade that largely determines the functioning of these blood cells in diabetes and malignant neoplasm [7-9, 13].

The level of insulin in the blood of patients with breast and endometrial cancer was significantly (more than 2 times) higher compared to control, whereas it did not differ from control in the blood of patients with colorectal and pancreatic cancer (**Table**). The highest level of insulin was observed in the blood of patients with type 2 diabetes solely. Almost the same pattern was observed concerning IGF-1 blood concentration, which was highest in diabetic patients with breast and endometrial cancer.

Akt1/2/3 S473 phosphorylation (and activation) by mTORC2, normalized with respect to the total amount of Akt in the cells, was higher

Table. IGF/insulin content in the blood and Akt/mTORC1/p70S6K1 activation in the PMBC of oncological patients with type 2 diabetes

| | Insulin | IGF-1 | p/t-Akt | p-AKT1S1 | p/t-p70S6K |
|-----------------------------|---------|---------|----------|----------|------------|
| 1. Contr. | 7.56 | 141.57 | 0.0602 | 1.168 | 0.0063 |
| SD | 0.81 | 10.12 | 0.0066 | 0.052 | 0.0009 |
| 2. Breast cancer + T2D | 15.27* | 191.17* | 0.0748* | 0.647* | 0.0047* |
| SD | 0.54 | 12.71 | 0.0047 | 0.072 | 0.0003 |
| 3. Endometrial cancer + T2D | 17.59* | 189.96* | 0.0731* | 0.901* | 0.0047* |
| SD | 2.76 | 15.55 | 0.0036 | 0.16 | 0.0007 |
| 4. Colorectal cancer + T2D | 7.35+ | 172.75 | 0.0427** | 0.423** | 0.0045* |
| SD | 0.17 | 27.80 | 0.0196 | 0.04 | 0.0002 |
| 5. Pancreatic cancer + T2D | 8.60+ | 158.16+ | 0.0291** | 0.322**^ | 0.0029**^ |
| SD | 1.64 | 10.84 | 0.0234 | 0.041 | 0.0002 |
| 6. T2D solely | 24.38* | 175.54* | 0.0665 | 1.7142* | 0.0092* |
| SD | 1.99 | 5.46 | 0.00775 | 0.07 | 0.0007 |

Note: * — differences from control are significant, $P \leq 0.05$;

+ — differences from groups 2 and 3 are significant, $P \leq 0.05$;

^ — differences from other types of cancer are significant, $P \leq 0.05$.

than control values in PBMC of breast and endometrial cancer patients that corresponds to increased insulin and IGF-1 concentrations in the blood (Table). The level of Akt phosphorylation in PBMC of patients with colorectal and pancreatic cancer was substantially lower than in control cells and especially in the PBMC of patients with breast and endometrial cancer. There was no activation of Akt by mTORC2 in PBMC of diabetic patients compared with control, which indicates an absence of association between the level of insulin/IGF-1 in the blood and the activation of kinase in the blood cells.

The Akt1-1 substrate (AKT1S1), also known as the proline-rich Akt substrate 40kDa (PRAS40), is a component of the mTORC1/p70S6K signaling mechanism, which binds raptor and interferes with the interaction of mTOR1 kinase with its substrates [14, 15]. AKT1S1 is both a substrate and a negative regulator of mTORC1 and is phosphorylated by Akt (T246) and mTORC1 (S183/S212/S221). Phosphorylation causes binding of AKT1S1 to the protein 14-3-3- ζ , the dissociation of AKT1S1 and raptor and, respectively, the activation of mTORC1 [13, 14]. It is interesting that over-expression of AKT1S1 enhances insulin sensitivity in skeletal muscle [15].

We observed high level of AKT1S1 phosphorylation in PBMC of control samples and lower quantity of p-AKT1S1 in PMBC of diabetic patients with all types of cancer, especially in the PBMC of patients with colorectal and pancreatic cancer (Table) that may indicate the absence of mTORC1 activation in the blood cells of these patients. In contrast, the level of AKT1S1 phosphorylation in PBMC of patients with type 2 diabetes was 1.5 times higher than the control.

Phosphorylation and activation of the mTORC1 substrate — p70S6K1 in PBMC of diabetic patients with all types of cancer coincides with the corresponding phosphorylation of AKT1S1 (Table).

Thus, based on the pattern of phosphorylation of AKT1S1 and the substrate of mTORC1 — p70S6K1, we can conclude that there is no activation of mTORC1 in PBMC of patients with cancer and diabetes but there is its significant activation in the cells of patients with T2D only. It is also likely that Akt activation by mTORC2 is not associated with activation of mTORC1 in the cells of patients with T2D.

It should be noted that Akt is phosphorylated by the mTORC2 on S473 in a partially IRS-independent manner, which indicates a weak connection of such phosphorylation with IRS/PI3K signaling [16, 17]. Therefore, it was interesting to check also the activation of mTORC1 in these conditions. It is known that mTORC1 is regulated by the availability of nutrients, energy and growth factor signals, while mTORC2 is activated by growth factor signals [18, 19]. Thus, studying of Akt phosphorylation by the mTORC2 we can try at least partially to separate the effect of nutrients from the effects of growth factors, and metabolic effects from mitogenic.

Phosphorylation of AKT1S1 causes its sequestration from the mTOR1 complex and, thus, activation of the latter. Activated mTORC1 phosphorylates the hydrophobic motif of p70S6K1, to initiate translation [20, 21]. We observed significant increase of p70S6K1 phosphorylation in PBMC of patients with diabetes (Table). Together, this indicates the activation of the last kinases of the insulin cascade.

Thus, despite the absence of Akt activation, the final kinases of the Akt/mTORC1/p70S6K1 cascade activation in PBMC of patients with diabetes were observed. Obviously, the Akt and the downstream kinases are activated by Akt phosphorylation on Thr308 by PDK1. It is possible also that the MAPK signaling pathway mediating the effects of IGF may be involved in the activation of the insulin cascade.

There is increasing evidence that selective mTORC1 inhibition can elicit increased Akt Ser473 phosphorylation and attenuates the signal effects on tumor cell proliferation [22, 23]. It is possible that there is a reciprocal relation between Akt and the two mTOR complexes, between the two activating phosphorylation sites, Thr308 and Ser473, of Akt. The energy charge, the ATP/AMP concentration ratio, may represent a switch between the active and inactive state of Akt and sites of phosphorylation as well. High ATP/AMP ratio activates mTORC1 and the energy consuming synthetic processes. Under nutrient deprived conditions, active FoxO transcribes rictor promoting participation of mTORC2 [24].

Given the decrease in phosphorylation of AKT1S1, we can conclude that activation of mTORC1 in cancer + T2D samples (especially colorectal and pancreatic cancer) was essentially

Оригінальні дослідження

lower than in control PBMC. This is confirmed by phosphorylation of p70S6K1. The lowest quantity of p-p70S6K1 was observed in PBMC of patients with pancreatic cancer. At the same time, in PBMC of patients with T2D, we observed a significant stimulation of mTORC1/p70S6K1 activity. Thus, diabetes-related PI3K/Akt signaling in PBMC is likely to interfere with cancer-related signaling mechanisms. A certain universality of the latter should be noted, since a decrease in mTORC1 activity, although to a different degree, occurred in the cells of patients with all studied types of cancer.

We can note the coincidence of the Akt phosphorylation pattern in PBMC and the levels of insulin and IGF-1 in the blood of patients with T2D and cancer. In contrast, the activation of mTORC1 and p70S6K1 did not correspond to hormones levels. Therefore, it can be concluded that Akt phosphorylation by mTORC2 in this context is not associated with the activation of mTORC1.

High levels of IGF-1 and insulin in the microenvironment provide a potential mechanism for carcinogenesis and early tumor growth through antiapoptotic signaling and metabolic reprogramming mediated by PI3K/Akt/mTOR. It is known that patients with obesity are characterized by higher levels of IGF-1 in the blood, compared with people with normal BMI [25]. This is consistent with the conclusion that diabetes and obesity increase the risk of developing types of cancer with the Warburg phenotype [26, 27].

The differences between breast and endometrial cancer on the one hand, and pancreatic and colorectal cancer on the other hand, are apparently explained by the specific hormonal background that accompanies the first types of cancers.

Early studies have shown that IGFs and estrogens are strong mitogens for breast cancer cells and that high circulating IGF-1 and estrogens are risk factors of breast cancer. Data indicated that these hormones act synergistically on the pathogenesis of breast cancer. Estrogens increase the effect of IGF-1 on breast cancer cells by stimulating the expression of IGF-1 and IGF-1 receptor [28].

The insulin/IGF system and estrogens act synergistically as potent mitogens in normal breast as well as in breast tumor cells. The evidences were obtained that the insulin/IGF

and estrogen-mediated signaling pathways are closely connected [29]. Estradiol upregulates the expression of several IGF family members including IGF-1/2, IGFBP2 (IGF-binding protein), IGF-1R, and insulin receptor substrate 1 (IRS-1) [6]. It was shown that IRS-1 is associated with breast cancer progression [30].

The insulin/IGF system is frequently dysregulated in cancer, contributing to cancer progression, metastases, and resistance to cancer therapies [6, 31]. Common alterations include overexpression of IR and IGF-1R by the malignant cells, increased IR/IGF-1R hybrid formation, deregulated autocrine secretion of IGFs, and increased IGFs secretion by the tumor stroma. IGFbps production in the tumor microenvironment may also be dysregulated [31].

In estrogen-induced endometrial carcinogenesis, IGF-1 plays an important role. Estrogens increase the expression of IGF-1 in tissues, and IGF-1 is required to mediate their mitogenic effects on the endometrium. In addition, estrogens modulate IGF-1 signaling by regulating the expression in other members of the IGF family, including the IRS-1 and IGFbps [32].

Estrogen and insulin play a synergistic role in type 1 endometrial carcinogenesis and progression. Epidemiologic studies have found that estrogens, insulin, and IGFs are higher in patients with type 1 endometrial cancer than in healthy individuals. Steroid hormones, such as estrogen, and growth factors, such as IGF/insulin, can be major drivers of this type of cancer. Besides, insulin also promotes the development of type 1 endometrial cancer in other ways. It was shown that insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia provoke androgen synthesis [33]. Increased free androgens supply more substrate for peripheral estrogen conversion. Also, insulin has been reported to inhibit the synthesis of sex hormone binding globulin (SHBG), which tightly binds and regulates the activity of sex hormones. Thus, when insulin levels increase due to insulin resistance, this inhibition results in an increase in free sex hormone levels (of both estrogens and androgens) and further stimulates type 1 endometrial tumorigenesis [34].

It is also important that tissue macrophage infiltration, which make up a substantial part of PBMC, correlated positively with endometrial cancer development [35].

Conclusion

Thus, chronic diseases such as type 2 diabetes and cancer may have a systemic effect on signaling mechanisms in different tissues of the body, including blood cells.

There are the differences in oncological patients with type 2 diabetes between breast/endometrial cancers, and pancreatic/bowel cancers considering IGF/insulin content in the blood and Akt activation in the PMBC, that could be associated with the hormonal background of the first types of cancers.

The state of Akt phosphorylation by mTORC2 in PBMC apparently is not associated with IGF/insulin levels and obviously reflects their mitogenic effect more than metabolic. Thus, mTORC2 has little or no involvement in enhancing Akt/mTORC1/S6K activation in diabetes that confirms hypothesis of reciprocal Akt phosphorylation by the PDK1 and mTORC2 complexes on Thr308 and Ser473, respectively.

References

- Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*. 2017;169:381-405.
- Yang J, Nishihara R, Zhang X, Ogino S, Qian ZR. Energy sensing pathways: Bridging type 2 diabetes and colorectal cancer? *J Diabetes Complications*. 2017;31(7):1228-36.
- Huang K, Fingar DC. Growing knowledge of the mTOR signaling network. *Semin Cell Dev Biol* 2014;36:79-90.
- Hong S, Zhao B, Lombard DB, Fingar DC, Inoki K. Cross-talk between sirtuin and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the regulation of S6 kinase 1 (S6K1) phosphorylation. *J Biol Chem*. 2014;289(19):13132-41.
- Tavares MR, Pavan IC, Amaral CL, Meneguello L, Luchessi AD, Simabuco FM. The S6K protein family in health and disease. *Life Sci*. 2015;131:1-10.
- De Marco P, Cirillo F, Vivacqua A, Malaguarnera R, Belfiore A, Maggiolini M. Novel aspects concerning the functional cross-talk between the insulin/IGF-I system and estrogen signaling in cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:30.
- Senovilla L, Vacchelli E, Galon J, Adjemian S, Eggermont A, Fridman WH, et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. *Oncoimmunology* 2012;1(8):1323-43.
- De Oliveira CE, Oda JM, Losi Guembarovski R, de Oliveira KB, Ariza CB, Neto JS, et al. CC chemokine receptor 5: the interface of host immunity and cancer. *Dis Markers*. 2014;2014:126954.
- Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. K.: Publishing house Medkniga, 2018. 264 p. (In Russian).
- Dituri F, Mazzocca A, Giannelli G, Antonaci S. PI3K functions in cancer progression, anticancer immunity and immune evasion by tumors. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:947858.
- Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda BB, et al. Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in the mononuclear cells of peripheral blood: association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of patients with cancer and diabetes. *Cytol Genet*. 2019;53(6):489-93.
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YB, Pushkarev VV, Tronko MD. Effect of combined treatment with insulin and metformin on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes of diabetic patients. *Rep Nat Acad Sci Ukraine*. 2018;5:100-4.
- Kim LC, Cook RS, Chen J. mTORC1 and mTORC2 in cancer and the tumor microenvironment. *Oncogene*. 2017;36(16):2191-201.
- Wang H, Zhang Q, Wen Q, Zheng Y, Lazarovici P, Jiang H, et al. Proline-rich Akt substrate of 40kDa (PRAS40): a novel downstream target of PI3k/Akt signaling pathway. *Cell Signal*. 2012;24(1):17-24.
- Wiza C, Chadt A, Blumensatt M, Kanzleiter T, Herzfeld De Wiza D, Horrihs A, et al. Over-expression of PRAS40 enhances insulin sensitivity in skeletal muscle. *Arch Physiol Biochem*. 2014;120(2):64-72.
- Copps KD, Hançer NJ, Qiu W, White MF. Serine 302 phosphorylation of mouse insulin receptor substrate 1 (IRS1) is dispensable for normal insulin signaling and feedback regulation by hepatic S6 kinase. *J Biol Chem*. 2016;291(16):8602-17.
- Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012;55(10):2565-82.
- Rad E, Murray JT, Tee AR. Oncogenic signalling through mechanistic target of rapamycin (mTOR): a driver of metabolic transformation and cancer progression. *Cancers (Basel)*. 2018;10(1): E5.
- Jhanwar-Uniyal M, Amin AG, Cooper JB, Das K, Schmidt MH, Murali R. Discrete signaling mechanisms of mTORC1 and mTORC2: Connected yet apart in cellular and molecular aspects. *Adv Biol Regul*. 2017;64:39-48.
- Oshiro N, Takahashi R, Yoshino K, Tanimura K, Nakashima A, Eguchi S, et al. The proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) is a physiological substrate of mammalian target of rapamycin complex 1. *J Biol Chem*. 2007;282(28):20329-39.
- Yoon MS. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in insulin signaling. *Nutrients*. 2017;9(11): E1176.
- Breuleux M, Klopfenstein M, Stephan C, Doughty CA, Barys L, Maira SM, et al. Increased AKT S473 phosphorylation after mTORC1 inhibition is rictor dependent and does not predict tumor cell response to PI3K/mTOR inhibition. *Mol Cancer Ther*. 2009;8:742-53.
- Ikenoue T, Inoki K, Yang Q, Zhou X, Guan KL. Essential function of TORC2 in PKC and Akt turn motif phosphorylation, maturation and signalling. *EMBO J*. 2008;27:1919-31.
- Vadlakonda L, Dash A, Pasupuleti M, Anil Kumar K, Reddanna P. The paradox of Akt-mTOR interactions. *Front Oncol*. 2013;3:165.
- Brick DJ, Gerweck AV, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Fazeli P, et al. Determinants of IGF1 and GH across the weight spectrum: from anorexia nervosa to obesity. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:185-91.
- Klement RJ, Fink MK. Dietary and pharmacological modification of the insulin/IGF-1 system: exploiting the full repertoire against cancer. *Oncogenesis*. 2016;5: e193.
- Fine EJ, Feinman RD. Insulin, carbohydrate restriction, metabolic syndrome and cancer. *Exp Rev Endocrin Metab*. 2014;10:15-24.
- Yu H, Shu XO, Li BD, Dai Q, Gao YT, Jin F, et al. Joint effect of insulin-like growth factors and sex steroids on breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(10):1067-73.
- Bradley LM, Gierthy JF, Pentecost BT. Role of insulin-like growth factor system on an estrogen-dependent cancer phenotype in the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109:185-96.
- Kim HG, Woo SU, Kim HY, Son GS, Lee JB, Bae JW, et al. The expression of insulin receptor substrate 1 and estrogen receptor as prognostic factor on breast cancer patient. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(Supplement): S494-8.
- Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev*. 2007;28:20-47.
- Kwasniewski W, Gozdzicka-Jozefiak A, Wolun-Cholewa M, Polak G, Sierocinska-Sawa J, Kwasniewska A, et al. Microsatellite polymorphism in the P1 promoter region of the IGF-1 gene is associated with endometrial cancer. *Mol Med Rep*. 2016;13(6):4950-8.
- Suba Z. Interplay between insulin resistance and Estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. *Pathol Oncol Res*. 2012;18:123-33.
- Tian W, Teng F, Zhao J, Gao J, Gao C, Sun D, et al. Estrogen and insulin synergistically promote type 1 endometrial cancer progression. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(12):1000-10.

Оригінальні дослідження

35. Ning C, Xie B, Zhang L, Li C, Shan W, Yang B, et al. Infiltrating macrophages induce ER α expression through an IL17A-mediated epigenetic mechanism to sensitize endometrial cancer cells to estrogen. *Cancer Res.* 2016;76(6):1354-66.

(Надійшла до редакції 06.11.2019 р.)

Активация прикінцевих протеїнкіназ інсулінового сигнального каскаду в мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів із діабетом і різними типами раку

Т.С. Вацеба, Л.К. Соколова, В.В. Пушкар'юв, О.І. Ковзун, В.М. Пушкар'юв, Б.Б. Гуда, М.Д. Тронько

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

Резюме

Сигнальний шлях Akt/mTOR/p70S6K1 відіграє важливу роль у патогенезі раку та діабету. Макрофаги та лімфоцити беруть участь у патогенезі діабету, діабетичного атеросклерозу, формуванні резистентності до інсуліну, а також імунної відповіді на рак та підтримці пухлини. **Метою** дослідження було вивчення активації Akt/mTOR/p70S6K1 у мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC) пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (T2D) і раком. **Результати.** Рівень інсуліну в крові діабетичних пацієнтів із раком молочної залози та ендометрія був значно вищим порівняно з контролем, але не відрізнявся від контролю в крові діабетичних пацієнтів із колоректальним раком і раком підшлункової залози. Найвищий рівень інсуліну спостерігався в крові пацієнтів із T2D. Майже таку ж картину спостерігали відносно концентрації IGF-1 у крові. Фосфорилювання S473 в Akt кіназою mTORC2 було вищим від контрольних значень у PBMC пацієнтів із діабетом і раком молочної залози та ендометрія. Рівень фосфорилювання Akt у PBMC у пацієнтів із діабетом і колоректальним раком та раком підшлункової залози був нижчим від такого в контрольних клітинах, що відповідає концентраціям інсуліну та IGF-1 у крові. Активації Akt mTORC2 у PBMC пацієнтів із діабетом не спостерігалось. У PBMC пацієнтів із раком і діабетом не відбувалося активації mTORC1, але спостерігали значну його активацію в клітинах пацієнтів із T2D. Імовірно, активацію Akt mTORC2 не пов'язано з активацією mTORC1 у клітинах пацієнтів із T2D. Зниження активності mTORC1 відбувалося в клітинах хворих на діабет з усіма досліджуваними типами раку. Можна припустити, що пов'язаний із діабетом сигналінг PI3K/Akt у PBMC, імовірно, інтерферує з механізмами передачі сигналів, пов'язаних із раком. Відзначено відмінності в онкологічних пацієнтів із T2D і раком молочної залози/ендометрія та раком підшлункової залози/кишечника з огляду на вміст IGF/інсуліну в крові й активацію Akt у PBMC, що можна пояснити специфічним гормональним тлом перших двох типів раку. **Висновок.** Обговорюється гіпотеза щодо реципрокного фосфорилювання Akt комплексами PDK1 і mTORC2 по T308 і S473 відповідно. **Ключові слова:** Akt, mTORC1/2, p70S6K1, мононуклеари периферичної крові, рак, цукровий діабет 2-го типу.

Активация конечных протеинкиназ инсулинового сигнального каскада в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с диабетом и различными типами рака

Т.С. Вацеба, Л.К. Соколова, В.В. Пушкар'ев, Е.И. Ковзун, В.М. Пушкар'ев, Б.Б. Гуда, Н.Д. Тронько

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

Резюме

Сигнальный путь Akt/mTOR/p70S6K1 играет важную роль в патогенезе рака и диабета. Макрофаги и лимфоциты участвуют в патогенезе диабета, диабетического атеросклероза, формирования резистентности к инсулину, а также иммунного ответа на рак и поддержания опухоли. **Целью** исследования было изучение активации Akt/mTOR/p70S6K1 в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (T2D) и раком. Уровень инсулина в крови диабетических пациентов с раком молочной железы и эндометрия был значительно выше по сравнению с контролем, но не отличался от контроля в крови диабетических пациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы. Самый высокий уровень инсулина наблюдался в крови пациентов с T2D. Почти такая же картина наблюдалась в отношении концентрации IGF-1 в крови. Фосфорилирование S473 в Akt киназой mTORC2 было выше контрольных значений у PBMC пациентов с диабетом и раком молочной железы. Уровень фосфорилирования Akt в PBMC у пациентов с диабетом с колоректальным раком и раком поджелудочной железы был ниже, чем в контрольных клетках, что соответствует концентрациям инсулина и IGF-1 в крови. Активации Akt mTORC2 в PBMC пациентов с диабетом не наблюдалось. В PBMC пациентов с раком и диабетом не происходит активации mTORC1, но наблюдается значительная его активация в клетках пациентов с T2D. Вероятно, активация Akt mTORC2 не связана с активацией mTORC1 в клетках пациентов с T2D. Снижение активности mTORC1 происходило в клетках больных диабетом со всеми изученными типами рака. Можно предположить, что связанный с диабетом сигналинг PI3K/Akt в PBMC, вероятно, интерферирует с механизмами передачи сигналов, связанных с раком. Отмечены различия у онкологических пациентов с T2D между раком молочной железы/эндометрия и раком поджелудочной железы/кишечника с учетом содержания IGF/инсулина в крови и активации Akt в PBMC, что можно объяснить специфическим гормональным фоном первых двух типов рака. **Вывод.** Обсуждается гипотеза касательно реципрокного фосфорилирования Akt комплексами PDK1 и mTORC2 по T308 и S473 соответственно.

Ключевые слова: Akt, mTORC1/2, p70S6K1, мононуклеары периферической крови, рак, сахарный диабет 2-го типа.



2020

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

07-09 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

26

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалMED»

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українське товариство реабілітаційної медицини
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
- КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»
- Львівський міський дитячий алергологічний центр
- Школа реабілітаційної медицини УКУ
- Львівський державний університет фізичної культури

ПАРТНЕР ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2971349, 2970628

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Організація та оснащення медичних закладів;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;
- Страхова медицина

В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «Медичний туризм»
- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 07 КВІТНЯ** Міжнародна науково-практична конференція «НЕВРОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ – НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ З ПОЗИЦІЇ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ»
- 08 КВІТНЯ** Всеукраїнська науково-практична конференція «РЕПРОДУКТИВНІ АСПЕКТИ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ»
- 08 КВІТНЯ** Міжнародна науково-практична конференція «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ»
- 09 КВІТНЯ** Науково-практична конференція з міжнародною участю «ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА»
- 09 КВІТНЯ** ПРАКТИЧНИЙ МАЙСТЕР-КЛАС ПО НОВІТНІМ ТЕХНОЛОГІЯМ В ГАЛУЗІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться у 2020 році!
Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році.

ПЛАН РЕЄСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА 2020 РІК

- | | | |
|---|--|--|
| ▶ | <p>26 березня м. Київ</p> | <p>Науково-практична конференція з міжнародною участю «ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України</p> |
| ▶ | <p>14-15 травня м. Київ</p> | <p>Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ГЕПАТОЛОГІЇ» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»</p> |
| ▶ | <p>4-5 вересня м. Кам'янець-Подільський</p> | <p>Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ. Сучасні акценти діагностики та лікування злоякісних новоутворень грудної залози, легень, шкіри» Хмельницька обласна державна адміністрація Департамент охорони здоров'я Хмельницької ОДА КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» ХОР Українське науково-медичне товариство онкологів Національний інститут раку ГО «Асоціація онкологів Хмельниччини»</p> |
| ▶ | <p>02 жовтня м. Київ</p> | <p>Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України</p> |
| ▶ | <p>28 жовтня м. Київ</p> | <p>Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ» <i>До ювілею кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця</i> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України</p> |
| ▶ | <p>5-7 листопада м. Київ</p> | <p>II Науковий конгрес з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА ХХІ СТОЛІТТЯ: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України</p> |

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів — на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Media.med

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

Попередня реєстрація можлива на сайті – mediamed.com.ua
Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

 [@mediamedconferences](https://www.facebook.com/mediamedconferences)

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.311

Ультразвукові та цитологічні характеристики радіюодчутливості метастазів папілярного раку щитоподібної залози

Г.В. Зелінська,
Є.А. Шелковий

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

Резюме. Мета — дослідження ультразвукових і цитологічних характеристик метастазів, виявлених у поопераційний період, залежно від їх йоднакопичувальної здатності. **Матеріал і методи.** Ультразвукові, цитологічні, імуноцитохімічні дослідження проводили на групі метастазів папілярного раку щитоподібної залози, виявлених у поопераційний період (після тиреоїдектомії та радіюодтерапії): 30 радіюодчутливих метастазів і 65 радіюодрезистентних. Оцінювали такі ультразвукові характеристики, як локалізація метастазів, чи є вони множинними або поодинокими, ехогенність, ехоструктуру та наявність гіперехогенних включень. Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проводили на пункційному матеріалі даних метастазів, забарвленому за Романовським. Використовували непрямий імунопероксидазний метод із моноклональними антитілами до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну. Статистичний аналіз проводили за непараметричним критерієм Манна – Уїтні та методом χ^2 у програмі Statistica 11.0. **Результати.** Проведені дослідження ультразвукових і цитологічних характеристик поопераційних метастазів папілярних карцином щитоподібної залози не виявили значущої різниці між групами радіюодрезистентних і радіюодчутливих метастазів за такими ультразвуковими характеристиками, як ехогенність, ехоструктура та наявність гіперехогенних включень. Показано, що у випадках виявлення гіпоехогенних метастазів у латеральних лімфатичних колекторах імовірність радіюодрезистентності метастазів становить $93 \pm 2\%$. Ультразвукову ознаку кістозної дегенерації виявляли в 1,8 раза частіше в радіюодрезистентних метастазах порівняно з радіюодчутливими. Цитологічні дослідження демонструють фенотипову гетерогенність епітелію радіюодрезистентних метастазів порівняно з радіюодчутливими та вірогідну різницю в експресії тиреоглобуліну й тиреоїдної пероксидази. **Висновки.** За даними ультразвукового дослідження не виявлено достовірних змін, які дозволили б проводити диференційну діагностику між радіюодрезистентними та радіюодчутливими метастазами папілярного раку щитоподібної залози. Визначено цитологічні ознаки радіюодрезистентних метастазів папілярного тиреоїдного раку, які дозволяють їх передопераційне прогнозування. Продемонстровано значущу редукцію експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну в пунктах радіюодрезистентних метастазів порівняно з радіюодчутливими, що

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

Оригінальні дослідження

є підставою передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності поопераційних метастазів папілярного тиреоїдного раку. Виявлені за даними ультразвукової діагностики метастатичні лімфатичні вузли шиї дозволяють проводити подальші імуноцитохімічні та цитологічні дослідження, що може підвищити ефективність діагностики метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози й полегшити вибір подальшого лікування.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, ультразвукове дослідження, тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія, радіоїодрезистентні метастази.

Наразі доведено, що прямим медичним наслідком Чорнобильської катастрофи стало різке зростання захворюваності на рак щитоподібної залози (ЩЗ), надто серед людей віком до 18 років [1, 2]. Через 4 роки після Чорнобильської катастрофи частота захворювань на рак ЩЗ у дітей збільшилась у 4,8 рази, а наступними роками перевищила передаварійні показники в 10 разів [3, 4]. Але, на відміну від карцином інших локалізацій, диференційований рак ЩЗ у більшості випадків має сприятливий прогноз — летальні випадки фіксують досить зрідка (в 4-6% випадків), 5-річне виживання хворих становить близько 98%, а 20-30-річне — перевищує 90% [5-7]. Дуже високими є й показники безрецидивного 10-20-30-річного виживання — понад 70%, 60% і 50% відповідно [8, 9]. Ключовим моментом успішного лікування диференційованого раку ЩЗ і його метастазів є використання радіоїодтерапії — специфічного високоефективного таргетного методу. Радіоїодтерапія ґрунтується на унікальній здатності клітин ЩЗ акумулювати радіоїод і використовувати його в синтезі тиреоїдних гормонів. Але, на жаль, навіть на тлі стандартної високоефективної терапії (тиреоїдектомія, радіоїодтерапія та супресивна терапія) в поопераційний період з'являються метастази папілярного тиреоїдного раку, серед яких є як радіоїодчутливі (РЙЧМ), клітини яких накопичують радіоїод, так і радіоїодрезистентні (РЙРМ), клітини яких втрачають здатність до накопичення ізотопу. РЙРМ виявляють у 4-20% випадків, і для них радіоїодтерапія не є ефективною [10]. За даними різних авторів, втрачання тиреоїдними раками здатності до накопичення радіоїоду корелює зі зниженням медіани виживання до 2,5-3,5 року [11, 12]. Безумовно, актуальними є клініко-біологічні дослідження РЙРМ із метою виявлення їх особливостей,

які б дозволили здійснювати їх раннє прогнозування та діагностику.

Ультразвукове дослідження (УЗД) і тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) із наступним цитологічним дослідженням пунктів є основними методами передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ. УЗД є чутливішим методом виявлення патологічних лімфатичних вузлів (ЛВ) порівняно з клінічними методами дослідження, чутливість методу становить відповідно 96,8% і 73,3% [13]. Також УЗД є точнішим у виявленні метастатичних ЛВ шиї порівняно за позитрон-емісійну та комп'ютерну томографію [14]. Хоча УЗД є досить ефективним у визначенні метастазів ЛВ шиї, чітко виявити можливо лише ЛВ діаметром понад 2 мм, також існують обмеження для виявлення віддалених метастазів за допомогою УЗД [15]. За допомогою УЗД фахівець може чітко оцінити морфологію ЛВ та васкуляризацію шляхом кольорового дуплексного картування. Проведення УЗД за сірою шкалою дозволяє виявити особливості, які допомагають запідозрити метастатичне ураження або наявність лімфопроліферативного захворювання. Ехографічна оцінка ЛВ надає відомості про їх розмір, форму та внутрішню ехоструктуру [16]. Використання доплерографії допомагає оцінити судинний малюнок ЛВ і виявити патологічні зміни [17]. Проведення тонкогolkової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) підозрілих на метастази ЛВ дозволяє виробити терапевтичну тактику подальшого лікування [18].

У літературні описано результати гістологічних і молекулярно-генетичних досліджень РЙРМ, але не висвітлено питання кореляції ультразвукових і цитологічних ознак із радіоїодчутливістю метастазів папілярного тиреоїдного раку [19-21]. Тому метою даної роботи була комплексна оцінка ультразвукових і цитологіч-

них характеристик метастазів, виявлених у поопераційний період, залежно від їх йоднакопичувальної здатності.

Матеріал і методи

У роботі використано матеріал, отриманий від 95 пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 10 до 67 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіойодтерапію в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». До групи обстежених включено хворих із верифікованим діагнозом папілярної карциноми (ПК) ЩЗ, яким проводили тиреоїдектомію з дисекцією ЛВ шиї. Усім хворим виконано екстрафасціальну тиреоїдектомію та центральну дисекцію — видалення передгортанних, перед- і паратрахеальних ЛВ із жировою тканиною. У випадках виявлення метастазів у бічних колекторах додатково проводили одно- або двобічну селективну дисекцію шиї — футлярне видалення лімфовузлів із навколишньою жировою тканиною вздовж судинно-нервового пучка шиї зі збереженням груднино-ключице-сосцеподібного м'яза, внутрішньої яремної вени та додаткового нерва. Після планової радіойодтерапії та контрольних УЗД виникала підозра на наявність метастатичного ураження ЛВ шиї у хворих. Усім хворим проведено ТАПБ ЛВ із наступним цитологічним дослідженням та підтверджено наявність метастазів папілярного тиреоїдного раку в ЛВ шиї. Після обстежень хворих розподілили на групи з РЙЧМ і РЙРМ. Ультразвукові та цитологічні дослідження проводили в групі хворих із РЙЧМ, яка включала 30 осіб: 24 (80,0%) жінок і 6 (20,0%) чоловіків (середній вік — $31,53 \pm 10,2$ р.). Групу хворих із РЙРМ становили 65 пацієнтів: 49 (75,4%) жінок і 16 (24,6%) чоловіків (середній вік — $44,61 \pm 15,8$ р.).

Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проводили на матеріалі ТАПБ ЛВ. Цитологічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за методом Романовського, імуноцитохімічні — на препаратах, забарвлених за Романовським методом відновлення активності антигенних детермінант [22]. Застосовували непрямий імунопероксидазний метод із використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоїдної пероксидази (ТРО-47, DakoCytomation, Данія, розведення 1:50) і тиреоглобуліну (ДАК-Тg6,

Dako, Данія, 1:100). Як вторинні використовували антитіла проти γ -глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після імуноцитохімічної реакції ядра клітин забарвлювали розчином гематоксиліну. Для визначення відсотка імунопозитивних клітин підраховували щонайменше 1000 тиреоцитів у кожному випадку. Статистичне опрацювання даних виконували за непараметричним методом Манна – Уїтні та методом χ^2 . Розрахунки виконано в програмі Statistica 11.0.

Результати та обговорення

За результатами ретроспективного аналізу УЗД поопераційних метастазів встановлено, що РЙЧМ мали 9 (30,0%) хворих у центральному лімфатичному колекторі (передгортанні, пре- та паратрахеальні ЛВ), 11 (36,7%) — у латеральних колекторах окремо, 10 (33,3%) — у латеральних і центральних. РЙРМ виявлено у 23 (35,4%) хворих у центральному лімфатичному колекторі, у 14 (21,5%) — у латеральних лімфатичних колекторах окремо та у 28 (43,1%) — у латеральних і центральних. У 9 (30,0%) хворих із РЙЧМ виявлено поодинокі метастази, у 21 (70,0%) — множинні. У групі РЙРМ поодинокі метастази виявлено у 21 (32,3%) хворого, множинні — в 44 (67,7%). Не виявлено значущої різниці за методом χ^2 у частоті поодиноких і множинних метастазів залежності від радіойодчутливості поопераційних метастазів ПК ЩЗ. За даними УЗД, РЙЧМ у 43,3% випадків мали знижену ехогенність, гіперехогенні ЛВ виявлено в 56,7% спостережень. РЙРМ мали знижену ехогенність у 55,4% випадків, гіперехогенні метастази виявлено в 44,6% спостережень. Кістозні зміни виявлено у 23,3% хворих із РЙЧМ та 43,07% із РЙРМ. Наявність гіперехогенних включень виявлено в 66,7% РЙЧМ та 72% РЙРМ ПК ЩЗ. Причому не знайдено вірогідної різниці в частоті таких УЗ-ознак тканин метастазів, як гіпер- або гіпоехогенність, наявність кістозних змін і гіперехогенних включень, між РЙРМ і РЙЧМ ПК ЩЗ (рис. 1-3). Хоча статистично різницю в частоті УЗ-ознаки кістозної дегенерації не підтверджено, кістозні зміни виявляли майже вдвічі частіше в групі РЙРМ порівняно з РЙЧМ.

За даними комплексного аналізу локалізації метастазів та ехогенності встановлено гіперехогенні метастази латеральних лімфатичних

Оригінальні дослідження

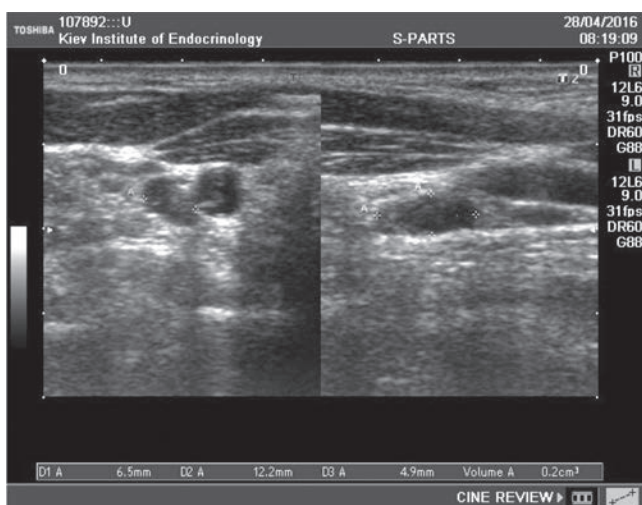


Рис. 1. Ультразвукові зображення РІМ. Гіпоехогенна ехоструктура, наявність кістозної дегенерації.

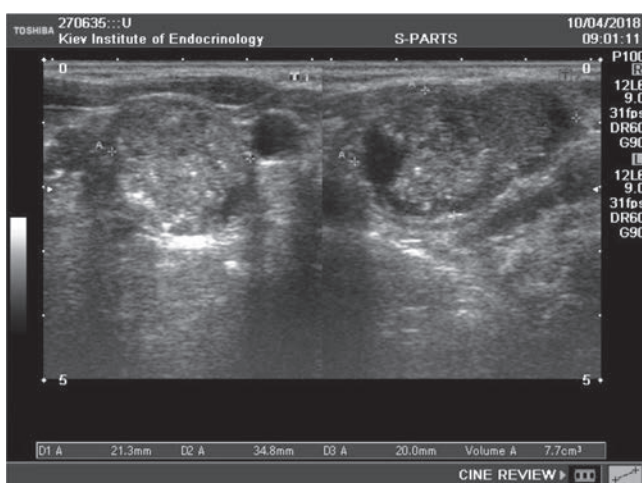


Рис. 2. Ультразвукові зображення РІМ. Гіперехогенна ехоструктура, наявність кістозної дегенерації та гіперехогенних включень.



Рис. 3. Ультразвукові зображення РІМ. Гіперехогенна гомогенна ехоструктура.

колекторів у $91\pm 3\%$ випадків серед хворих із РІМ, тоді як гіперехогенні РІМ — у 50% хворих. Гіпоехогенні метастази центрального лімфатичного колектора виявлено в $77\pm 6\%$ випадків серед хворих із РІМ і в $76\pm 3\%$ — із РІМ. Досить важливою знахідкою є те, що у випадках виявлення гіпоехогенних метастазів у латеральних лімфатичних колекторах імовірність РІМ становила $93\pm 2\%$.

Ехографічні характеристики виявлених за допомогою УЗД метастатичних ЛВ (РІМ і РІМ) наведено в **таблиці 1**.

Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проводили на матеріалі ТАПБ тих самих поопераційних метастазів, які досліджували за допомогою УЗД. Продемонстровано фенотипову гетерогенність епітелію РІМ порівняно з РІМ. Це проявлялось у наявності особливої субпопуляції тиреоцитів, які виявляли в пунктатах 26% РІМ і відсутності їх у РІМ, і ці клітини відрізнялись від загальної популяції епітелію за цитологічними та імуноцитохімічними характеристиками. Клітини цієї субпопуляції мали світліший порівняно з іншими тиреоцитами вигляд та чітку межу, не містили тиреоглобуліну та епітеліальних глікопротеїнів ерСАМ (**рис. 4**). У пунктатах 24% РІМ виявлено особливі комплекси псамомних тілець і вакуолізованих клітин, які були відсутніми в РІМ (**рис. 5**). Цитопатологи світу описують множинні псамомні тілця, розташовані всередині фрагментів тканин у матеріалі ТАПБ дифузно-склерозуючого варіанта ПК ЩЗ [23]. Цей варіант, за даними ВООЗ, вважається одним із найагресивніших варіантів ПК ЩЗ [24, 25]. Ми спостерігали подібні комплекси в матеріалі РІМ та їх відсутність у пунктатах РІМ, що може розцінюватися як цитологічна ознака агресії та радіоїодрезистентності ПК ЩЗ. Крім того, ознаки кістозної дегенерації виявлено в 37% РІМ і лише в $1,5\%$ РІМ. Визначено вірогідну різни-

Таблиця 1. Частота ехографічних характеристик РІМ і РІМ папілярної карциноми ЩЗ, % (n)

| УЗ-характеристики | РІМ (n=65) | РІМ (n=30) | p |
|-------------------------|---------------|---------------|----------|
| Гіпоехогенність | 55,4 (36) | 43,3 (13) | p=0,2746 |
| Гіперехогенність | 44,6 (29) | 56,7 (17) | p=0,2746 |
| Солідна ехоструктура | 66,93 (37) | 76,7 (23) | p=0,0637 |
| Кістозні зміни | 43,07 (28) | 23,3 (7) | p=0,0637 |
| Гіперехогенні включення | 72 (47) | 66,7 (20) | p=0,5751 |

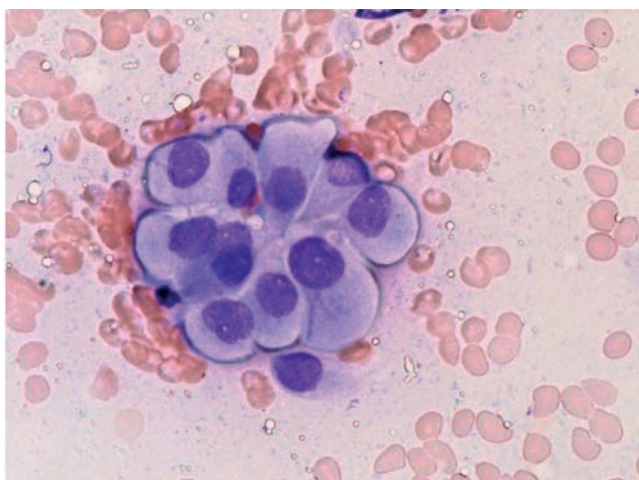


Рис. 4. Особлива субпопуляція тиреоцитів у пунктаті РЙРМ. Забарвлення за Романовським, $\times 400$.

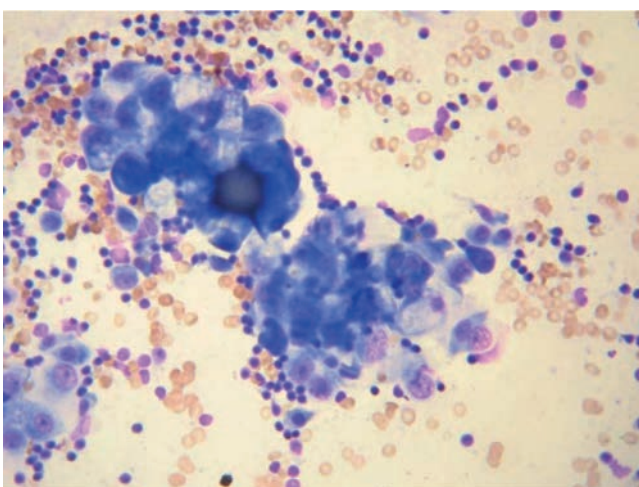


Рис. 5. Комплекс псамомних тілець і вакуолізованих клітин у пунктаті РЙРМ ПК ЩЗ. Забарвлення за Романовським, $\times 400$.

цю між частотою описаних цитологічних ознак у групах РЙРМ і РЙРМ ПК ЩЗ. Водночас не виявлено значущої різниці в частоті оксифільноклітинних змін між групами РЙРМ і РЙЧМ.

Імуноцитохімічні дослідження експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну й аналіз експресії антигенів показали значущу різницю за цими показниками між досліджуваними групами РЙРМ і РЙЧМ ПК ЩЗ (**табл. 2**).

Отже, проведено дослідження ультразвукових характеристик поопераційних метастазів ПК ЩЗ не виявило значущої різниці між групами РЙРМ і РЙЧМ за такими показниками, як ехогенність, ехоструктура та наявність гіперехогенних включень. Настороженість щодо радіоїодрезистентності метастазів, як виявилось, має викликати їх локалізація в латеральному колекторі ший в поєднанні з ознакою гіпоехоген-

Таблиця 2. Частота цитологічних ознак і медіани відсотка ТПО- та ТГ-позитивних клітин у пунктатах РЙРМ і РЙЧМ папілярної карциноми щитоподібної залози, % (n)

| Характеристика | РЙРМ (n=65) | РЙЧМ (n=30) | p |
|---|-----------------|----------------|--|
| Особливі фенотипи | 26 (17)* | 0 | p=0,002 |
| Структури псамомних тілець і тиреоцитів | 24 (16)* | 0 | p=0,0029 p=0,0073 (поправка Йетса) |
| Кістозна дегенерація | 37 (24)* | 1,5 (1) | p=0,0005 p=0,0014 (поправка Йетса) |
| Оксифільні зміни | 10,77 (7) | 3,08 (2) | p =0,527 p=0,7965 (поправка Йетса) |
| ТПО-позитивні клітини (Me, %) | 0 [#] | 77,5 | p=0 |
| ТГ-позитивні клітини (Me, %) | 56 [#] | 92 | p=0,000002 |

Примітка: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) за методом χ^2 ;
— вірогідна різниця ($p < 0,05$) за методом Манна – Уїтні.

ності. УЗ-ознаку кістозної дегенерації виявляли в 1,8 раза частіше в РЙРМ, ніж у РЙЧМ (43,07% і 23,3% відповідно). Цитологічно цю ознаку виявляли приблизно в такому ж відсотку пунктатів РЙРМ (37%), але майже не виявляли в пункційному матеріалі РЙЧМ. Можливо, це пов'язано з типом кістозних змін метастазу. Так, у метастазах із губчастим типом кістозних змін імовірність виявлення цієї ознаки за даними ТАПБ є більшою, ніж у метастазах із масивним кістозним компонентом. Цитологічні дослідження демонструють наявність певних цитологічних та імуноцитохімічних ознак, які дозволяють передбачити радіоїодрезистентність поопераційних метастазів ПК ЩЗ. Проведення ТАПБ підозрілих за даними УЗД лімфатичних вузлів із подальшим цитологічним та імуноцитохімічним дослідженням дозволяє прогнозувати здатність метастазів до накопичення радіоїоду.

Висновки

1. Ультразвукове дослідження є швидким та інформативним методом виявлення метастатичних уражень лімфатичних вузлів ший.
2. За даними ультразвукових досліджень не виявлено достовірних змін, які дозволили б проводити диференційну діагностику між радіоїодрезистентними та радіоїодчутливими метастазами папілярної карциноми щитоподібної залози. Водночас кістозна дегенерація ви-

Оригінальні дослідження

являється методом ультразвукової діагностики в 1,8 раза частіше в радіоїодрезистентних метастазах, ніж у радіоїодчутливих. Гіпоехогенні метастази в латеральних лімфатичних колекторах у переважній більшості випадків становлять радіоїодрезистентні метастази.

3. Визначено цитологічні ознаки радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози, які дозволяють прогнозувати їх перед операцією.
4. Продемонстровано вірогідну редукцію експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну в пунктатах радіоїодрезистентних метастазів порівняно з радіоїодчутливими, що є підставою передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності поопераційних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози.
5. Виявлені за даними ультразвукового дослідження метастатичні лімфатичні вузли ший дозволяють проводити подальші імуноцитохімічні та цитологічні дослідження, що може підвищити ефективність діагностики метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози й розробити тактику подальшого лікування.

Список використаної літератури

1. Tronko M, Bogdanova T, Shpak V. Thyroid cancer in Ukraine during 1986-2014. Health effects of Chernobyl accident. Thirty years aftermath. Kyiv: DIA. 2016;Ж: 85-103.
2. Bogdanova T, Saenko V, Shpak V. Long-term analysis of the incidence and histopathology of thyroid cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G, eds. Thyroid cancer and nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017:67-76.
3. Bogdanova T, Zurnadzy L, Nikiforov Y. Histopathological features of papillary thyroid carcinomas detected during four screening examinations of a Ukrainian-American cohort. Br J Cancer. 2015;113:1556-64.
4. Drozd V, Branovan I, Shiglik N. Thyroid cancer induction: nitrates as independent risk factors or risk modulators after radiation exposure, with a focus on the Chernobyl accident. Eur Thyroid J. 2018;7:67-74.
5. Dzepina D, Zurak K, Petric V, Cupic H. Pathological characteristics and clinical perspectives of papillary thyroid cancer: study of 714 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(1):141-8.
6. Lei S, Ding Z, Ge J, Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: a retrospective 10-year follow-up study. Oncol Lett. 2015;10(3):1749-54.
7. Markovina S, Grigsby PW, Schwarz JK. Treatment approach, surveillance, and outcome of well-differentiated thyroid cancer in childhood and adolescence. Thyroid. 2014;24(7):1121-6.
8. Machens A, Dralle H. Disease-free survival and time bias in long-term follow-up after complete resection of localized well-differentiated cancer. Ann Surg Oncol. 2011;18(2):600-18.
9. Patel SS, Goldfarb M. Well-differentiated thyroid carcinoma: the role of post-operative radioactive iodine administration. J Surg Oncol. 2013;107(6):665-72.
10. Haugen B, Alexander E, Bible K. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26:1-133.
11. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Ther Adv Med Oncol. 2014; 6: 267-79.
12. Vaisman F, Carvalho D, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2015; 22: R301-10.
13. Ahuja AT, Ying M, Ho SY. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. Cancer Imaging. 2008;86:48-56.
14. Yuchen Jina, Douglas Van Nostrand, Lingxiao Chenga, Min Liua, Libo Chena. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Oncology/Hematology. 2018;125:111-20.
15. Choi JW, Lee JH, Baek, JH. Diagnostic accuracy of ultrasound and 18-F-FDG PET or PET/CT for patients with suspected recurrent papillary thyroid carcinoma. Ultrasound Med Biol. 2010; 36:1608-15.
16. Ying M, Ahuja A. Sonography of neck lymph nodes. Part I: Normal lymph nodes. Clinical Radiology. 2003;58:351-8.
17. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. Am Health Drug Benefits. 2015;8(1): 30-40.
18. Tomoda C, Sugino K, Matsuzo K. Cervical lymph node metastases after thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma usually remain stable for years. Thyroid. 2016;26:1706-11.
19. Rivera M, Ghossein R, Schoder H. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. Cancer. 2008;113:48-56.
20. Deandreis D, Ghuzlan A, Lebouleux S. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? Endocr Relat Cancer. 2011;1:159-69.
21. Mian C, Barollo S, Pennel G. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131 I uptake. Clin Endocrinol. 2008; 68(1):108-16.
22. Bozhok Y, Tavokina L, Epstein E. The new things in diagnostic of thyroid cancer. Optimal combination of morphological and immunocytochemistry research methods of punctious materials. Med An. 1996;138:40-3.
23. Lastra R, Livolsi V, Baloch Z. Aggressive variants of follicular cell-derived thyroid carcinomas: a cytopathologist's perspective. Cancer cytopathology. 2014;122:484-503.
24. Yunjun Wang, Qing Guan, Jun Xiang. Clinicopathologic features and prognostic factors of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a population based analysis. Translational cancer research. 2018; 7(3):40-5.
25. DeLellis RA, LloydR, Heitz PU (eds). Tumours of the thyroid and parathyroid. Tumours of Endocrine Organs, Pathology & Genetics, World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2004:49-134.
26. Тронько НД, Комиссаренко ИВ, Коваленко АЕ, Кваченюк АН, Болгов МЮ. Состояние и перспективы развития эндокринной хирургии в Украине. Здоровье Украины. 2009;10:48-49. (Tronko ND, Komissarenko IV, Kovalenko AE, Kvachenyuk AN, Bolgov MYu. The state and prospects of the development of endocrine surgery in Ukraine. Health of Ukraine. 2009;10:48-49.)

(Надійшла до редакції 11.11.2019 р.)

Ультразвуковые и цитологические характеристики радиоїодчувствительности метастазов папиллярного рака щитовидной железы

А.В. Зелинская, Е.А. Шелковой

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

Резюме. Цель — исследование ультразвуковых и цитологических характеристик метастазов, выявленных в постоперационный период, в зависимости от их йоднакопительной способности.

Материал и методы. Ультразвуковые, цитологические, иммуноцитохимические исследования проводили на группе метастазов папиллярного рака щитовидной железы, выявленных в постоперационный период (после тиреоидэктомии и радиоiodтерапии): 30 радиоiodчувствительных метастазов и 65 радиоiodрезистентных. Оценивали такие ультразвуковые характеристики, как локализация метастазов, являются ли они множественными или единичными, эхогенность, эхоструктуру и наличие гиперэхогенных включений. Цитологические и иммуноцитохимические исследования проводили на пункционном материале данных метастазов, окрашенном по Романовскому. Использовали косвенный иммунопероксидазный метод с моноклональными антителами к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину. Статистический анализ проводили по непараметрическому критерию Манна – Уитни и методом χ^2 в программе Statistica 11.0. **Результаты.** Проведенные исследования ультразвуковых и цитологических характеристик постоперационных метастазов папиллярных карцином щитовидной железы не обнаружили значимых различий между группами радиоiodрезистентных и радиоiodчувствительных метастазов по таким ультразвуковыми характеристиками, как эхогенность, эхоструктура и наличие гиперэхогенных включений. Показано, что в случаях выявления гипоехогенных метастазов в латеральных лимфатических коллекторах вероятность радиоiodрезистентности метастазов составляет $93 \pm 2\%$. Ультразвуковые признаки кистозной дегенерации выявляли в 1,8 раза чаще в радиоiodрезистентных метастазах по сравнению с радиоiodчувствительными. Цитологические исследования показали фенотипическую гетерогенность эпителия радиоiodрезистентных метастазов по сравнению с радиоiodчувствительными и достоверную разницу в экспрессии тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы. **Выводы.** По данным ультразвукового исследования не выявлено достоверных изменений, которые позволили бы проводить дифференциальную диагностику между радиоiodрезистентными и радиоiodчувствительными метастазами папиллярного рака щитовидной железы. Определены цитологические признаки радиоiodрезистентных метастазов папиллярного тиреоидного рака, которые делают возможным их предоперационное прогнозирование. Продемонстрирована значимая редукция экспрессии тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина в пунктах радиоiodрезистентных метастазов по сравнению с радиоiodчувствительными, что является основанием для предоперационного прогнозирования радиоiodрезистентности постоперационных метастазов папиллярного тиреоидного рака. Выявленные по данным ультразвуковой диагностики метастатические лимфатические узлы шеи позволяют проводить дальнейшие иммуноцитохимические и цитологические исследования, что может повысить эффективность диагностики метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы и облегчить выбор дальнейшего лечения.

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы, ультразвуковое исследование, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, радиоiodрезистентные метастазы.

Ultrasound and cytological characteristics of radiosensitivity of papillary thyroid cancer metastases

G.V. Zelinskaya, E.A. Shelkovoy

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

Abstract. Aim is ultrasound and cytological studies of metastases detected in the postoperative period depending on their iodine accumulation capacity. **Material and methods.** Ultrasound, cytological, immunocytochemical studies on a group of papillary thyroid cancer metastases detected in the postoperative period (after thyroidectomy and radioiodine therapy) (30 — radioiodine-sensitive metastases, 65 — radioiodine-refractory metastases) were performed. Ultrasound characteristics such as localization of metastases, whether multiple or isolated, echogenicity, echostructure, and the presence of echo (+) inclusions were evaluated. Cytological and immunocytochemical studies on the FNA smears of these metastatic groups, stained according to Romanovsky were performed. Indirect immunoperoxidase method using monoclonal antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin was used. Statistical analysis using the U-test and the χ^2 method in Statistica.11 package was performed. **Results.** Investigations of ultrasound and cytological characteristics of postoperative metastases of papillary thyroid carcinomas did not reveal statistically significance difference between groups of radioiodine-resistant and radioiodine-sensitive metastases on such ultrasound characteristics as echogenicity and echostructure and presence of echo (+) inclusions It is shown that when hypoechogenicity metastases are detected in the lateral lymphatic collectors, the probability of radioiodine resistance of metastases is 93 ± 2 . The ultrasound sign of cystic degeneration was found 1.8 times more frequent in radioiodine-resistance metastases compared to radioiodine-sensitive metastases. Cytological studies demonstrate the phenotypic heterogeneity of epithelium of radioiodine-resistant metastases compared to radioiodine-sensitive metastases and statistically significance difference in the expression of thyroglobulin and thyroid peroxidase were detected. **Conclusions.** Ultrasound revealed no statistically significant changes that would allow differential diagnosis between radioiodine-resistant and radioiodine-sensitive metastases of papillary thyroid cancer. Cytologic features of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid cancer have been demonstrated, which allow their preoperative prognosis. A statistically significant reduction in the expression of thyroid peroxidase and thyroglobulin in FNA smears of radioiodine-resistant metastases compared with radioiodine-sensitive metastases, which is the basis of preoperative prognosis of radioiodine-resistance of postoperative metastases has been demonstrated. The metastatic neck lymph nodes, identified by ultrasound diagnostics, allow for further immunocytochemical and cytological studies, which can improve the diagnosis of metastases of highly differentiated thyroid cancer and provide a choice of further treatment.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, ultrasound, fine-needle aspiration biopsy, FNA smears, radioiodine-resistant metastases.

Частота депресивних станів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

М.В. Шевчук¹,
О.О. Циганенко²,
О.В. Тараненко³,
В.В. Крижевський²,
Б.М. Маньковський¹

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

² Київська міська клінічна лікарня № 6, Київ, Україна

³ ТМО «Психіатрія», Київ, Україна

Резюме. Психічні розлади входять до численних ускладнень у хворих на цукровий діабет (ЦД), які значною мірою погіршують його перебіг. У статті наведено дані міжнародного дослідження та результати, отримані серед пацієнтів України. **Мета роботи** — вивчити частоту депресивних станів у хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2), ґрунтуючись на результатах проведеного дослідження. **Матеріал і методи.** Для проведення даного спостереження було рандомізовано 190 пацієнтів відповідно до протоколу міжнародного проспективного дослідження International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD). Діагностичними інструментами були адаптовані шкали PHQ-9, PAID, WHO, MINI-6, Гамільтона; вимірювання рівня HbA1c, ліпідограми; опрацьовані дані з амбулаторних карт пацієнтів за останні 15 років, збирання анамнезу, проведення загального огляду; консультативні висновки психіатра, ендокринолога, хірурга кабінету діабетичної стопи. На підставі отриманих результатів вирішували питання про доцільність тактики лікування за допомогою заспокійливих, антидепресантів, протитривожних засобів і сеансів психотерапії. **Результати.** Частка чоловіків у дослідженні становила 39,47%, середня тривалість ЦД2 — $9,3 \pm 1,2$ року. Депресивні розлади діагностовано в 10,7% пацієнтів, за результатами тестування за шкалою PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) у 12,10% випадків відзначено наявність депресивної симптоматики різного ступеня (рівень PHQ > 9). Таким пацієнтам було рекомендовано проведення сеансів психотерапії, медикаментозне лікування антидепресантами та прицільне спостереження психіатром протягом подальшого року. **Висновки.** Визначено частоту депресивних розладів у пацієнтів із ЦД2.

Ключові слова: цукровий діабет, депресивний епізод, шкала депресії, антидепресанти, протитривожні засоби, психотерапія.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найпоширеніших хронічних соматичних захворювань і має велике соціальне, економічне та загальномедич-

не значення. На сьогодні в Україні зареєстровано понад 1 млн пацієнтів із ЦД. Така цифра вважається недостовірною, а реальна кількість таких пацієнтів близька до 3,5 млн. З огляду на тенденцію до приросту кількості хворих вдвічі кожні 10 років можна говорити про епідемічний характер ЦД [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

© М.В. Шевчук, О.О. Циганенко, О.В. Тараненко, В.В. Крижевський, Б.М. Маньковський

Тяжка депресія та ЦД2 є поширеними хронічними захворюваннями серед усього населення економічно розвинених країн світу [3], а за поєднання вони можуть стати причиною непрацездатності пацієнта або навіть і летальними.

Серед хворих на ЦД поширеність депресії збільшено до 15-30%, ця проблема поглиблюється низьким виявленням і відсутністю лікування значної частини випадків психічних розладів, вкрай низькою кількістю фахівців-психіатрів, які працюють у загальномедичній мережі та первинній ланці охорони здоров'я, вузьким вибором психотропних препаратів та явно недостатньою інформованістю та обізнаністю населення про цю патологію [7].

Мета — визначити частоту депресивних станів у хворих на ЦД2 на підставі результатів спостереження, яке проводилося в Україні протягом 1 року.

Матеріал і методи

З огляду на актуальність даної проблеми та встановлену коморбідність депресії та ЦД [5] упродовж 2015-2018 рр. виконувався проєкт International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) Study під егідою Association for the Improvement of Mental Health Programmes із залученням 14 країн із 4 континентів, включаючи Україну. Це було проспективне дослідження з виявлення, дослідження поширеності та перебігу депресивних станів у пацієнтів із ЦД2. Серед країн-учасників сайт в Україні було представлено кафедрою діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (НМАПО імені П.Л. Шупика) на базі Київської міської клінічної лікарні № 6 (КМКЛ № 6).

Як діагностичні інструменти використовували адаптовані шкали діагностики депресії PHQ-9 (Patient Health Questionnaire), PAID (Problem Areas in Diabetes Scale), WHO (World Health Organization), MINI-6 (Mini International Neuropsychiatric Interview, 6-а версія), Гамільтона. Методи обстеження включали збирання анамнезу, антропометричні вимірювання (зріст, вага, розрахунок індексу маси тіла — ІМТ), вимірювання артеріального тиску (АТ), опрацьовували дані з амбулаторних карт пацієнта за останні 15 років. Лабораторні та ін-

струментальні дослідження: вимірювання рівня HbA1c, ліпідограма, діагностика полінейропатії, а також консультації психіатра, ендокринолога, хірурга кабінету діабетичної стопи із внесенням даних до персональної форми пацієнта. Шкали діагностики депресії PHQ-9, WHO, PAID надавалися пацієнтам для індивідуального ознайомлення та заповнення, у випадках виникнення сумнівів або незрозумілого формулювання питання лікарем роз'яснювалася дана незрозумілість. Шкали MINI-6 і Гамільтона заповнювалися психіатром під час консультативного діалогу з пацієнтом, що давало змогу правильно встановити діагноз.

Відповідно до критеріїв включення в дослідження залучалися дорослі пацієнти віком 18-65 років із ЦД2 (згідно з критеріями ВООЗ 2006 р.), який було діагностовано щонайменше за 12 місяців перед скринінгом. Критеріями виключення з дослідження були нездатність пацієнта самостійно заповнити анкети, шкали депресії у зв'язку з труднощами спілкування або когнітивними порушеннями; наявність в анамнезі загрозливого для життя захворювання (рак, інсульт за останні 6 місяців); поточна або запланована госпіталізація, не пов'язана з лікуванням ЦД; вагітні або жінки, які народили впродовж останніх 6 місяців; клінічно діагностовані алкогольна або наркотична залежності; наявність діагнозу шизофренії.

Також обов'язковою умовою участі в дослідженні та проведенні консультації психіатра було підписання інформованої згоди пацієнта, затвердженої комісією з питань етики при лікувально-профілактичному закладі (ЛПЗ).

Завданнями лікаря-ендокринолога були збирання анамнезу (демографічна інформація, професія, фінансовий дохід, сімейний стан, освіта, супутня патологія, тривалість діабету), проведення загального огляду, лабораторні та інструментальні обстеження, забирання крові для дослідження рівня HbA1c і ліпідограми.

Лікарем-психіатром здійснювався контроль заповнення пацієнтами шкал депресії: PHQ-9, PAID, WHO, обстеження за допомогою MINI-6 і шкали Гамільтона — одного з найпоширеніших за частотою використання інструментів у клініці афективної патології. У даному дослідженні застосовано оригінальну версію, яка містить 23 пункти, 2 з яких (16-й і 18-й) складаються з двох частин — А і Б, що заповнюються альтер-

Оригінальні дослідження

нативно. Шкала забезпечує простий спосіб оцінки ступеня депресії в динаміці.

Усю отриману інформацію вносили до Форми інформації про пацієнта (Patient Information Form – PIF) разом з описом психічного статусу (відомості про будь-який психічний розлад, його медикаментозне лікування тощо), отриманим з амбулаторної картки пацієнта за останні 15 років.

Після повної діагностики пацієнтам встановлювали діагноз відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) і Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV (DSM-IV); остання дає можливість встановлення діагнозу великого депресивного розладу (Major Depressive Disorder, MDD).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою системи SPSS (25-а версія), що давало змогу проводити аналіз результатів не лише українського сайту, а й усіх зібраних даних сумарно (кількість пацієнтів, які брали участь у міжнародному дослідженні, становила 2783 особи).

Результати та обговорення

Протягом першого року спостереження рандомізовано 190 пацієнтів: 115 (60,35%) жінок і 75 (39,47%) чоловіків. Такий набір було проведено з деяким відхиленням від умов протоколу [6] щодо розподілу пацієнтів за статтю (50% жінок і 50% чоловіків), оскільки жінки охочіше погоджувалися на участь у дослідженні, ніж чоловіки (95,7% проти 90,8%; $p=0,003$); причиною відмови були варіанти: «надто зайнятий» – 5%, «незацікавлений» – 3%, не пояснювали причину чоловіки в 1,7% випадків.

Оцінювали шкали діагностики депресії шляхом сумарної та інтерпретації балів кожної з вищеперахованих окремо (PHQ-9, WHO, PAID, MINI-6, Гамільтона). Після огляду ендокринологом, отримання результатів лабораторних досліджень та діалогу з психіатром пацієнтові встановлювали відповідний діагноз та оцінювали епізод депресії, якщо такий мав місце.

Результати оцінки психічного статусу пацієнта за шкалою MINI-6 наведено в **таблиці 1**.

Результати визначення рівня HbA1c наведено на **рис.**

Дослідження рівня HbA1c показало, що його медіана становила 9,14% (7,42-10,86%). З огляду

на цей показник як критерій компенсації вуглеводного обміну пацієнтів розподілили на 3 групи (**табл. 2**): 1-а – HbA1c < 7%, 2-а – HbA1c 7-8,5%, 3-я – HbA1c > 8,5% і розраховували ймовірність прояву депресивного розладу в цих пацієнтів.

Таблиця 1. Кількість встановлених психічних розладів за шкалою MINI-6

| Порушення | n | % |
|---|----|-------|
| Великий депресивний епізод (за останні 2 тижні) | 7 | 3,68 |
| Великий депресивний епізод (рекурентний) | 4 | 2,11 |
| Великий депресивний епізод у минулому | 11 | 5,79 |
| Великий депресивний розлад (за останні 2 тижні) | 6 | 3,16 |
| Великий депресивний розлад у минулому | 14 | 7,37 |
| Наміри суїциду (за останні 2 тижні) | 2 | 1,05 |
| Маніакальний епізод | 13 | 6,84 |
| Гіпоманіакальний епізод | 5 | 2,64 |
| Біполярні розлади | 27 | 14,21 |
| Панічні розлади (упродовж життя) | 42 | 22,11 |
| Агорафобія | 10 | 5,26 |
| Тривожний розлад | 14 | 7,37 |
| Обсесивно-компульсивний розлад | 21 | 11,58 |
| Посттравматичний розлад | 63 | 33,16 |
| Алкогольна залежність | 12 | 6,71 |
| Зловживання алкоголем | 41 | 21,58 |
| Наркотична залежність | 2 | 1,05 |
| Психотичні розлади | 3 | 1,58 |
| Порушення настрою | 29 | 15,22 |
| Симптоми анорексії | 20 | 10,53 |
| Симптоми булімії | 69 | 36,32 |
| Соціопатія | 4 | 2,11 |

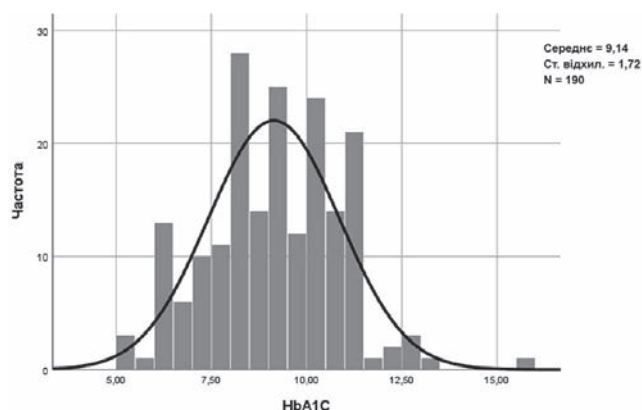


Рис. Рівень HbA1c (%) у крові обстежених.

Таблиця 2. Розподіл хворих за рівнем компенсації вуглеводного обміну

| Група | Усього хворих, n (%) | Розподіл за статтю, n (%) | |
|-------|----------------------|---------------------------|------------|
| | | жінки | чоловіки |
| 1 | 14 (6,8) | 8 (4,21) | 5 (2,63) |
| 2 | 68 (33,6) | 41 (21,58) | 23 (12,1) |
| 3 | 123 (64,7) | 72 (37,89) | 51 (26,84) |

Після завершення повного обстеження лікарем-психіатром встановлювався або спростовувався діагноз депресії та її тяжкість. За рішенням психіатра також призначалося необхідне лікування: седативні препарати, антидепресанти, протитривожні засоби та відповідна психотерапія. Серед усіх обстежених у 2,7% випадків діагностовано поточний великий депресивний розлад (MDD), у 17% — помірно тяжку та тяжку депресію за шкалами PHQ-9, WHO і PAID. Для лікування 17 (8,9%) пацієнтам було призначено антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), 22 (11,58%) — комбінацію антидепресанту з групи СІЗЗС і протитривожного препарату (анксиолітику). В усіх випадках застосовували сеанси відповідної психотерапії.

Висновок

Дане дослідження показало важливість діагностики депресивних розладів у пацієнтів із ЦД2. Отриманий результат дає підстави говорити про доцільність ретельного огляду психічного статусу кожного пацієнта із ЦД2, адже в силу особливостей клінічних проявів пацієнти з даною коморбідною патологією звертаються до лікарів-терапевтів, сімейних лікарів, ендокринологів, які, у свою чергу, розпізнають депресію лише приблизно в третині випадків.

Список використаної літератури

- Angold A, Costello EJ, Worthman CM. Puberty and depression: the role of age, pubertal status or pubertal timing. *Psychol Med.* 1998;28:51-61.
- Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol.* 2001 Dec; 67(12):7001-8.
- Coleman SM, Katon W. Treatment implications for comorbid diabetes mellitus and depression. *Psychiatric Times.* 2013 Jan; 30(1).
- Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl 1):1-2.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global Etiology and Epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98.
- Lloyd CE, Sartorius N, Cimino LC, Alvarez A, Guinzbourg de Braude M, Rabbani G, et al. The INTERPRET-DD study of diabetes and depression: a protocol. *Diabet Med.* 2015 Jul;32(7):925-34.
- Olsen J, Baker M, Freund T. Consensus document on European brain research. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;77:213-6.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2017;142:27-51.
- Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, et al. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34: 752-62.
- Lustman PJ, Penckofer SM, Clouse RE. Recent advances in understanding depression in adults with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2007;7(2):114-22.

- Lin EH, Von Korff MV. Mental disorders among persons with diabetes — Results from the World Mental Health Surveys. *Psychosom Res.* 2008;65:571-80.
- Дедов ИИ. Сахарный диабет — опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник РАМН.* 2012;1:7-13. (Dedov II. Diabetes mellitus — the most dangerous challenge to the world community. *Vestnik RAMN.* 2012;1:7-13).
- Блейхер ВМ, Крук ИВ, Боков СН. Клиническая патофизиология. Руководство для врачей и клинических психологов. Санкт-Петербург, МОДЭК, МПСИ. 2009; 624 с. (Bleicher VM, Kruk IV, Bokov SN. Clinical pathopsychology. A guide for doctors and clinical psychologists. St. Petersburg, MODEK, MPSI. 2009; 624 p.).
- Papathanasiou A, Koutsovasilius A, Shea S, Philalithis A, Papathanasiou S, Melidonis A, Lionis C. The Problem Areas in Diabetes (PAID) scale: psychometric evaluation survey in a Greek sample with type 2 diabetes. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2014 May;21(4):345-53.
- International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
- Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* 2012;142 (Suppl):8-21.
- Ali S, Stone M, Skinner TC. The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: a systematic literature review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26:75-89.
- National Collaborating Centre for Mental Health. Depression in adults with a chronic physical health problem. The NICE Guideline of Treatment and Management, 2010.
- Moriarty AS, Gilbody S, McMillan D. Screening and case finding for major depressive disorder using the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:567-76.

(Надійшла до редакції 01.11.2019 р.)

Частота депрессивных состояний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

М.В. Шевчук¹, А.О. Цыганенко², Е.В. Тараненко³,
В.В. Крижевский², Б.Н. Маньковский¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

²Киевская городская клиническая больница № 6, Киев, Украина

³ТМО «Психиатрия», Киев, Украина

Резюме. Психические расстройства являются одними из множественных осложнений у больных сахарным диабетом (СД), которые в значительной степени ухудшают его течение. В данной статье представлены данные международного исследования и результаты, полученные среди пациентов Украины. **Цель работы** — исследовать частоту депрессивных состояний у больных СД2. **Материал и методы.** Рандомизированы 190 пациентов женского и мужского пола согласно протоколу международного исследования International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD). Диагностическими инструментами были адаптированные шкалы PHQ-9, PAID, WHO, MINI-6, Гамильтона. Определяли показатели HbA1c, липидограммы. Обработывали данные амбулаторных карт за последние 15 лет, собирали анамнез, проводили общий осмотр, консультации психиатра, эндокринолога, хирурга кабинета диабетической стопы. На основании полученных результатов решали вопрос о тактике лечения с помощью успокоительных, антидепрессантов, противотревожных

Оригінальні дослідження

средств и сеансов психотерапии. **Результаты.** Суммарное количество пациентов — 190 человек (доля мужчин — 39,47%) со средней длительностью СД2 $9,3 \pm 1,2$ года. Депрессивные расстройства диагностированы в 10,7% случаев: по шкале PHQ-9 в 12,10% случаев отмечена умеренная, умеренно тяжелая и тяжелая депрессивная симптоматика (PHQ>9). Таким пациентам рекомендовано проведение сеансов психотерапии и медикаментозное лечение антидепрессантами, прицельное наблюдение психиатром в течение следующего года. **Вывод.** Определена частота депрессивных расстройств у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессивный эпизод, шкала депрессии, антидепрессанты, противотревожные средства, психотерапия.

The frequency of depressive status in patients with type 2 diabetes mellitus

**M.V. Shevchuk¹, O.O. Tsiganenko², O.V. Taranenko³,
V.V. Kryzhevsky², B.M. Mankovsky¹**

¹P.L. Shupik National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital #6, Kyiv, Ukraine

³ТМА «Psychiatry», Kyiv, Ukraine

Abstract. Mental disorders are one of the numerous complications in patients with diabetes mellitus (DM), which greatly enhances its course. This article presents the data of the conducted

international research and the results obtained among patients in Ukraine. **Aim** — to research the frequency of depressive status in patients with type 2 DM. **Material and methods.** A total of 190 male and female patients were randomly assigned to conduct this observation, in accordance with the protocol of international study International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) protocol. As diagnostic materials were used adapted scale PHQ-9, PAID, WHO, MINI-6, Hamilton scale; measuring HbA1c level, lipid profile; processed data from medical history for the last 15 years, collection of anamnesis, general review; Advisory opinion of a psychiatrist, endocrinologist, surgeon of diabetic foot cabinet. Guided by the results of the decision on the appropriateness of treatment tactics with the use of sedative, antidepressants, anxiolytics, and the involvement of psychotherapy sessions. **Results.** The total number of randomized patients in the study was 190 (39.47% male) with an average duration of DM 2 type 9.3 ± 1.2 years. Depressive disorders were diagnosed in 10.7% of patients and interpreted by the results on the PHQ-9 scale; 12.10% had moderate, moderately severe and severe depressive symptoms (PHQ>9). Such patients were recommended to conduct sessions of psychotherapy, the appointment of medication with antidepressants and targeted surveillance by a psychiatrist for the next year. **Conclusion.** The obtained results of this observation demonstrate the frequency of occurrence of depressive disorders in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, depressive episode, scale of depression, antidepressants, anxiolytics, psychotherapy.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.323

Неспецифічний захист й особливості автоімунних процесів у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом на тлі гіпотиреозу

**Б.М. Лисенко¹,
О.А. Гордийчук²,
Б.В. Хабрат¹,
Т.А. Струк³,
О.О. Литвак¹,
О.Я. Гирявенко⁴,
А.Б. Хабрат¹**

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

² Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова, Вінниця

³ Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків

⁴ Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Резюме. Мета — проаналізувати стан неспецифічного захисту й особливості автоімунних процесів у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) на тлі гіпотиреозу.

Матеріал і методи. До дослідження увійшли 110 пацієнток із ЗГЕ на тлі гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ), яким у Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ КПМ» ДУС) проводили загальноклінічне передопераційне обстеження, пальпацію та УЗД ЩЗ, рутинні гінекологічні обстеження — огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження. Для з'ясування характеру порушень імунного статусу на системному рівні досліджували показники клітинного та гуморального імунітету: вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16); прозапальних і протизапальних цитокінів — інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, чинника некрозу пухлин α (TNF- α); імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA); антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM). Визначення вмісту цитокінів, інтерлейкінів, Ig у крові проводили імуноферментним методом.

Результати. За поєднання ЗГЕ та гіпотиреозу відбуваються виражені імунні зсуви — пригнічення клітинного (зниження вмісту CD3, CD4, CD8, збільшення CD16 Т-лімфоцитів) та активація гуморального (збільшення вмісту

* Адреса для листування (Correspondence): ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

© Б.М. Лисенко, О.А. Гордийчук, Б.В. Хабрат, Т.А. Струк, О.О. Литвак,
О.Я. Гирявенко, А.Б. Хабрат

Оригінальні дослідження

CD20 В-лімфоцитів, IgA і IgG) імунітету. Виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між показниками тиреотропного гормону (ТТГ) і CD3 ($r = -0,59$; $t = 5,1$), між ТТГ і CD4 ($r = -0,59$; $t = 4,14$), між ТТГ і CD8 ($r = -0,51$; $t = 4,98$); прямий середньої сили зв'язок між ТТГ і CD16 ($r = 0,69$; $t = 5,57$), між ТТГ та IgA ($r = 0,61$; $t = 4,82$), між ТТГ та IgG ($r = 0,54$; $t = 5,81$), між ТТГ і CD20 ($r = 0,43$; $t = 4,17$). У жінок із ЗГЕ та гіпотиреозом знижується вміст TNF- α (в 1,3 раза), IL-6 (в 1,5 раза), IL-8 (в 1,7 раза); підвищуються рівні IL-1 (в 1,5 раза) і IL-10 (в 1,4 раза), а також виявляються автоімунні порушення, які супроводжуються підвищенням вмісту антифосфоліпідних IgG (в 1,5 раза), антитіл до нативної (двоспиральної) ДНК IgG (в 1,2 раза) та зниженням рівня антифосфоліпідних IgM (в 1,5 раза).

Висновки. За поєднання ЗГЕ та гіпотиреозу відбуваються виражені імунні зсуви: пригнічення клітинного та активація гуморального імунітету — зниження вмісту CD3, CD4, CD8 і збільшення рівнів CD16 Т-лімфоцитів, CD20 В-лімфоцитів, IgA, IgG. Доведено наявність кореляційного зв'язку між рівнем ТТГ у крові та імунними показниками — негативного із CD3, CD4, CD8 і позитивного із CD16, CD20, IgA та IgG. У жінок із ЗГЕ та гіпотиреозом знижуються рівні TNF- α , IL-6, IL-8, підвищується вміст IL-1, IL-10 і мають місце автоімунні порушення, що супроводжуються підвищенням показників антифосфоліпідних IgG, антитіл до нативної (двоспиральної) ДНК IgG і зниженням рівня антифосфоліпідних IgM, що свідчить про посилення автоімунних процесів у таких жінок.

Ключові слова: клітинний і гуморальний імунітет, зовнішній генітальний ендометріоз, гіпотиреоз, щитоподібна залоза, неплідність, репродуктивний вік.

Вступ

Грунтуючись на результатах різних експериментальних праць, T.G. Wegmann і співавтори 1993 року вперше запропонували концепцію, згідно з якою важливу роль у процесах росту, диференціації ендометрія та імплантації відіграють загальний і місцевий імунний гомеостаз, так званий «Т-х2 феномен», за рахунок перемикавання продукції цитокінів із Т-х1 на Т-х2 тип під опосередкованим впливом прогестерону через індукцію прогестерон-індукованого блокуючого чинника (PIBF) у лімфоцитах [2-5].

Іншим механізмом впливу може бути «втручання» трофобласта в цитокінову продукцію [5-6]. У фазу інвазії ембріона екстраворсинчастий трофобласт вступає в інтимний контакт із різними материнськими клітинами, такими як залозисті, стромальні, ендотеліальні клітини та, надто, материнські лейкоцити [14-17]. Крім того, ворсинчастий трофобласт експресує індол-леаміндіогеназу (IDO), ензим, що функціонує в циклах метаболізму триптофану, опосередковано гальмує активність материнських Т-клітин за рахунок триптофанового вилучення [21]. Окрім вищевказаного, трофобластичні клітини продукують цитокіни переважно 2-го типу, що також може скеровувати материнську відповідь шляхом гальмування цитотоксичної активності Т-лімфоцитів [8]. Одними з перших змін у периферичній імунній відповіді є збільшення кількості лейкоцитів [2, 21-23].

Успішність вагітності підтримується в основному Т-х2 типом реакції [23]. Цитокіни 1-го типу можуть прямо або опосередковано руйнувати ембріон через активацію цитотоксичності. Так, TNF- α може викликати некроз імплантованого ембріона, інтерферон- γ пригнічує секрецію CSF-1, що сприяє забезпеченню росту та диференціації бластоцисти. Серед цитокінів Т-х2 типу, мабуть, найважливішим є IL-10. Цей цитокін продукується у великій кількості в децидуальному шарі на материнсько-фетальному кордоні. Ін'єкції IL-10 клону мишей, схильних до самоабортів, забезпечували зберігання вагітності, і навпаки, введення їм анти-IL-10-антитіл збільшувало кількість самоабортів [21].

Материнські Т-клітини теоретично не можуть ані розпізнати, ані зруйнувати фетальні клітини, які не мають антигенів класичних МНС молекул класів 1 і 2. Децидуальні лімфоцити також не можуть *in vitro* зруйнувати клітини трофобласта першого триместру, але, якщо їх короткий час витримати з IL-2, вони активізуються та стають здатними специфічно розпізнавати та вбивати клітини, які не мають або мають мало антигенів класу МНС 1 [7, 8, 23, 26].

Метою даної роботи був аналіз стану неспецифічного захисту й особливостей автоімунних процесів у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) на тлі гіпотиреозу.

Для реалізації поставленої мети вирішували такі завдання: визначення чинників преморбід-

ного тла у хворих на ЗГЕ та гіпотиреоз жінок, з'ясування характеру порушень імунного статусу на системному рівні в цих пацієнток, дослідження кореляційних взаємин між рівнями ТТГ та імунними показниками.

Матеріал і методи

До дослідження увійшли 110 пацієнток із ЗГЕ на тлі ГТ, яким у ДНУ «НПЦ КІМ» ДУС проводили загальноклінічне передопераційне обстеження, пальпацію та УЗД ШЗ, рутинні гінекологічні обстеження — огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження. Для з'ясування характеру порушень імунного статусу на системному рівні досліджували показники клітинного та гуморального імунітету: вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16); прозапальних і протизапальних цитокінів — інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, чинника некрозу пухлин α (TNF- α); імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA); антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM). Визначення вмісту цитокінів, інтерлейкінів, Ig у крові проводили імуноферментним методом.

Було сформовано 2 клінічні групи. Перша дослідна група (n=50) — 10 (20,0%) хворих лікувалися з приводу неплідності, у ході обстеження було виявлено осередки ЗГЕ по очеревині малого таза; 15 (30,0%) жінок звернулися до гінеколога зі скаргами на дисменорею, диспареунію, біль у ділянці таза, за результатами комплексного обстеження було виявлено ЗГЕ; 25 (50,0%) пацієнток нідійшли на планове оперативне лікування з приводу ендометріюїдних кіст яєчників. Друга дослідна група (n=60) — 39 (65,0%) жінок, які первинно зверталися до ендокринолога та лікувалися з приводу гіпотиреозу, що виник унаслідок аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), але після обстеження гінекологом у зв'язку зі скаргами на біль унизу живота та дисменорею в них було виявлено ЗГЕ, 12 (20,0%) із них звернулися до гінеколога зі скаргами на неплідність, після дообстеження в 5 п'яти з них виявлено ендометріюїдні кісти яєчників, у семи — осередки ЗГЕ по очеревині малого таза. Двадцять одна (35,0%) жінка скаржилася на постійний біль у ділянці таза та диспареунію, за результатами лапароскопії в них виявлено ЗГЕ (малі форми й ендометріюїдні кісти), в анамнезі — АІТ, на момент обстеження — гіпотиреоз.

Середній вік жінок у 1-й групі становив 31,7 \pm 1,7 року та був вірогідно нижчим (p<0,05) від показника в 2-й групі (35,4 \pm 1,3 року). В обох групах тривалість ЗГЕ становила від 3 до 8 років. Тривалість захворювання по групах вірогідно не різнилась і в 1-й групі становила 4,8 \pm 1,6 року, у другій — 5,2 \pm 1,8 року. У 45,0% випадків пацієнтки 2-ї групи та в 34,0% — 1-ї групи отримували раніше гормональне лікування з тимчасовим позитивним ефектом.

Результати та обговорення

У ході збирання анамнестичних даних звернув на себе увагу ранній початок статевого життя в обстежених — у понад 75% випадків перший коїтус відбувся у віці до 18 років. До моменту обстеження мали понад 3 партнери 56,0% жінок у 1-й і 65,0% у 2-й групі, що зумовило високий ризик у них захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Характеристику інфекцій, які передаються статевим шляхом, наведено в таблиці 1.

Отримані дані засвідчили, що кількість жінок із герпесною й уреоплазмозною інфекціями в 2-й групі була вірогідно більшою порівняно з такою в 1-й групі (p<0,05). Інфікованість двома та більше збудниками в 1-й групі становила 18,0%, у 2-й — 21,7%.

Відзначено часте поєднання ЗГЕ з іншою патологією жіночих статевих органів: у 82,0% випадків у 1-й групі та 75,0% — у другій.

Характер супутньої патології геніталій, структуру екстрагенітальної патології та раніше перенесених хірургічних втручань у цих жінок описано нами раніше [1].

У процесі дослідження для з'ясування характеру порушень імунного статусу на системному рівні в пацієнток із ЗГЕ та гіпотиреозом хворих 2-ої групи розділи на дві підгрупи. Підгрупа 2.1 (n=30) — пацієнтки із субклінічним гіпотиреозом

Таблиця 1. Структура супутніх інфекцій, які передаються статевим шляхом, в обстежених

| Збудник | Група | | Група | |
|-------------------------------|----------|----|----------|-------|
| | 1 (n=50) | | 2 (n=60) | |
| | n | % | n | % |
| <i>Chlamidia trachomatis</i> | 12 | 24 | 15 | 25 |
| <i>Ureaplasma urealiticum</i> | 13 | 26 | 25 | 41,7* |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> | 14 | 28 | 10 | 16,7 |
| <i>Herpes I, II</i> | 33 | 66 | 43 | 71,7* |

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

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Показники клітинного імунітету в обстежених жінок

| Показник | Група 1 | | Підгрупа 2.1 | | Підгрупа 2.2 | |
|----------|-------------------------|----------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
| | M±m ×10 ⁹ /л | % | M±m ×10 ⁹ /л | % | M±m ×10 ⁹ /л | % |
| CD3 | 1,9±0,2 | 63±3,9 | 1,1±0,1* | 55,8±2,5* | 1,2±0,2* | 56±2,1* |
| CD4 | 1,3±0,2 | 42±4 | 0,9±0,07 | 33±1,7* | 1,0±0,05* | 35±1,9* |
| CD8 | 1,4±0,15 | 45,2±1,9 | 0,8±0,02** | 29,5±1,3** | 0,9±0,03** | 31,5±2,1** |
| CD16 | 0,5±0,04 | 16±1,5 | 0,7±0,06* | 19±1,6 | 0,8±0,04** | 20±1,5* |
| IPI | 0,93±0,01 | | 1,12±0,08* | | 1,11±0,03* | |

Примітка: IPI — імунорегуляторний індекс; *, ** — вірогідна різниця з показником групи 1 ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно).

зом: 4 (13,3%) з ендометріозом очеревини малого таза (ЕО), 6 (20,0%) із поширеними формами ЗГЕ, 8 (26,7%) з ендометріодними кістами яєчників (ЕКЯ), 12 (40,0%) із ретроцервікальним ендометріозом (РЦЕ). Підгрупа 2.2 (n=30) — пацієнтки з маніфестним гіпотиреозом: 4 (13,3%) із поширеними формами ЗГЕ, 4 (13,3%) із РЦЕ, 9 (30,0%) з ЕО, 13 (43,3%) з ЕКЯ.

Результати дослідження показників клітинного імунітету в обстежених наведено в **таблиці 2**.

Визначено, що показники CD3-лімфоцитів (загальні Т-лімфоцити) в усіх пацієнток уклалися в референтні лабораторні значення, проте кількість CD3 у жінок із ЗГЕ та супутнім субклінічним гіпотиреозом становила 55,8±2,5%, із маніфестним гіпотиреозом — 56,0±2,1%, що вірогідно нижче порівняно з показником 1-ї групи — 63,0±3,9% ($p < 0,05$).

Виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ТТГ і CD3 у підгрупах 2.1 ($r = -0,69$; $t = 4,1$) і 2.2 ($r = -0,59$; $t = 5,1$).

Середні величини CD4-лімфоцитів (Т-хелпери) у жінок 1-ї групи дещо перевищили, а в 2-й уклалися в лабораторні норми. Проте в підгрупі 2.2 вони були вірогідно ($p < 0,05$) нижчими від таких у групі пацієнток із ЗГЕ без патології ЩЗ.

Доведено наявність негативної середньої сили кореляції між ТТГ і CD4 у хворих із ЗГЕ і з маніфестним гіпотиреозом ($r = -0,59$; $t = 4,14$).

Аналогічні дані отримано і для показників CD8-лімфоцитів (Т-супресори). Хоча їх кількість не перевищила лабораторні норми, їх рівень у крові хворих із субклінічним гіпотиреозом був вірогідно нижчим ($p < 0,01$) порівняно з показником жінок із ЗГЕ без патології ЩЗ.

Виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між ТТГ і CD8 у хворих у підгрупах 2.1 ($r = -0,58$; $t = 5,78$) і 2.2 ($r = -0,51$; $t = 4,98$).

Протилежні результати отримано для рівня CD16-лімфоцитів (NK – нормальні кілери)

Таблиця 3. Показники гуморального імунітету в обстежених, M±m

| Показник | Група 1 | Підгрупа 2.1 | Підгрупа 2.2 |
|---------------------------|-----------|--------------|--------------|
| IgA, г/л | 1,3±0,15 | 2,2±0,3* | 3,1±0,3** |
| IgG, г/л | 15,5±0,2 | 16,7±0,3* | 16,2±0,3* |
| IgM, г/л | 2,25±0,9 | 2,66±0,5 | 2,7±0,15 |
| CD20, ×10 ⁹ /л | 0,57±0,04 | 0,7±0,02** | 0,73±0,03** |
| CD20, % | 18,3±1,1 | 20,1±1,1 | 21±1,3* |

Примітка: *, ** — вірогідна різниця з показником групи 1 ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно).

в крові. Так, у хворих із ЗГЕ та субклінічним і маніфестним гіпотиреозом (підгрупи 2.1 і 2.2 відповідно) середні рівня CD16 вірогідно перевищували ($p < 0,05$) відповідний показник жінок із ЗГЕ без тиреоїдної патології та були дещо вищими за лабораторну норму.

За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий середньої сили зв'язок між ТТГ і CD16 у хворих із маніфестним ($r = 0,53$; $t = 4,87$) і субклінічним ($r = 0,69$; $t = 5,57$) гіпотиреозом.

Імунорегуляторний індекс в усіх обстежених в обох групах було знижено і виявлено вірогідну різницю ($p < 0,05$) показників 1-ї та 2-ї груп.

Досліджено основні показники гуморального імунітету в кожній групі жінок (**табл. 3**).

Показники IgG, IgM, IgA в усіх жінок в обох групах були в межах лабораторної норми. Натомість виявлено деякі особливості секреції їх у хворих із ЗГЕ в поєднанні з гіпотиреозом. Так, кількість IgA в жінок із ЗГЕ та субклінічним гіпотиреозом вірогідно перевищувала показник 1-ї групи. Оскільки IgA є маркером автоімунних процесів, його збільшення пацієнток із ЗГЕ на тлі гіпотиреозу свідчить про активацію імунної реактивності організму у відповідь на більш виражену автоімунну агресію.

За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий середньої сили зв'язок ($r = 0,61$; $t = 4,82$) між секрецією ТТГ і IgA у хворих із маніфестним гіпотиреозом.

Рівні IgG у хворих підгруп 2.1 і 2.2 вірогідно ($p < 0,05$) перевищували аналогічний показник у хворих 1-ї групи.

Кореляційний аналіз виявив прямий середньої сили зв'язок між секрецією ТТГ і IgG у пацієнток із субклінічним гіпотиреозом ($r = 0,54$; $t = 5,81$).

Відносно кількості IgM у 1-й і 2-й групі хворих вірогідних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$).

Кількість В-лімфоцитів (CD20) значуще не відрізнялася від середніх нормативних показників. Натомість у пацієнток із ЗГЕ та субклінічним і маніфестним гіпотиреозом цей показник був вірогідно вищим ($p < 0,01$) за такий у групі жінок із ЗГЕ без патології ЩЗ.

Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між ТТГ і секрецією CD20 у хворих із маніфестним ($r = 0,51$; $t = 5,87$) і субклінічним ($r = 0,43$; $t = 4,17$) гіпотиреозом.

Дуже важливим для характеристики стану імунітету є дослідження чинників неспецифічного захисту організму (цитокінів). Виявлено, що кількість цитокінів у крові всіх пацієнток перевищувала нормативні показники. Секреція ІЛ-1 у жінок із ЗГЕ та ГТ становила $5,3 \pm 0,7$ пг/мл у підгрупі 2.1, $4,8 \pm 0,7$ пг/мл у підгрупі 2.2, що вірогідно вище ($p < 0,05$) за показники пацієнток із ЗГЕ без патології ЩЗ ($3,4 \pm 0,6$ пг/мл). За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий середньої сили зв'язок між рівнями ТТГ та ІЛ-1 у підгрупах 2.1 ($r = 0,548$; $t = 5,853$) і 2.2 ($r = 0,561$; $t = 3,081$).

Секреція TNF- α в жінок із ЗГЕ та субклінічним ГТ ($8,2 \pm 1,3$ пг/мл) і маніфестним ГТ ($8,5 \pm 0,7$ пг/мл) була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) від такої в пацієнток із ЗГЕ та нормальним тиреоїдним статусом ($11,0 \pm 0,9$ пг/мл). У підгрупах 2.1 ($r = -0,506$; $t = 3,73$) і 2.2 ($r = -0,52$; $t = 4,108$) виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між секрецією ТТГ і TNF α .

Середні показники ІЛ-8 у жінок підгрупи 2.1 становили $56,0 \pm 10$ пг/мл, підгрупи 2.2 – $60,0 \pm 8$ пг/мл, що вірогідно ($p < 0,05$) нижче від показника пацієнток із ЗГЕ без патології ЩЗ ($98,0 \pm 20,0$ пг/мл). Виявлено зворотну середньої сили кореляцію між ТТГ і ІЛ-8 у хворих у підгрупах 2.1 ($r = -0,656$; $t = 6,4$) і 2.2 ($r = 0,512$; $t = 3,81$).

Відносно кількості в сироватці крові ІЛ-6 простежено аналогічну ситуацію. У жінок із ЗГЕ і субклінічним ГТ його рівень становив

$7,4 \pm 1,5$ пг/мл, у хворих із маніфестним ГТ – $7,1 \pm 0,9$ пг/мл, що вірогідно нижче ($p < 0,05$) від такого групи 1 ($11,0 \pm 1,4$ пг/мл). За даними кореляційного аналізу виявлено середньої сили зворотний зв'язок між кількістю ТТГ і ІЛ-6 у підгрупах 2.1 ($r = -0,66$; $t = 7,4$) і 2.2 ($r = -0,59$; $t = 3,72$).

У жінок із ЗГЕ і субклінічним ГТ кількість ІЛ-10 становила $14,0 \pm 0,8$ пг/мл, що вірогідно вище ($p < 0,05$) за показник хворих групи 1 ($10,1 \pm 1,6$ пг/мл). Виявлено середню пряму кореляцію між рівнями ТТГ і ІЛ-10 у пацієнток підгрупи 2.1 ($r = 0,57$; $t = 6,02$).

Також визначено деякі показники автоімунних процесів в обстежених жінок.

Рівні антитіл до фосфоліпідів (АФЛ) IgG у хворих обох груп укладалися в лабораторні норми, проте вони виявилися вірогідно збільшеними ($p < 0,05$) у пацієнток із ЗГЕ і ГТ (2.1 підгрупа – $6,7 \pm 0,9$ Од/мл, 2.2 підгрупа – $5,6 \pm 0,8$ Од/мл) порівняно з такими у хворих із ЗГЕ без патології ЩЗ ($4 \pm 1,2$ Од/мл). Виявлено також середню пряму кореляцію між рівнем ТТГ і секрецією АФЛ IgG у пацієнток із субклінічним ($r = 0,62$; $t = 4,05$) і маніфестним гіпотиреозом ($r = 0,69$; $t = 4,202$).

Показники АФЛ IgM у всіх пацієнток в обох групах також укладалися в лабораторну норму, але секреція їх у жінок із ЗГЕ та супутнім субклінічним ГТ становила $3,2 \pm 1,4$ Од/мл, із маніфестним – $4,5 \pm 0,3$ Од/мл, що достовірно нижче ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно), ніж у групі хворих із ЗГЕ без патології ЩЗ ($5,7 \pm 0,8$ Од/мл). За даними кореляційного аналізу виявлено середньої сили негативний зв'язок між ТТГ і АФЛ IgM у підгрупі 2.1 ($r = -0,62$; $t = 2,74$).

Рівень у крові автоантитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) у жінок групи 2 (2.1 – 130 ± 32 мМО/мл, 2.2 – 101 ± 28 мМО/мл) був вірогідно ($p < 0,01$) більшим за такий у пацієнток групи 1 ($2,0 \pm 0,5$ мМО/мл).

Кількість у крові автоантитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) змінювалася аналогічно й у підгрупі 2.1 становила 126 ± 45 Од/мл, 2.2 – 317 ± 65 Од/мл, що вірогідно вище ($p < 0,05$ і $p < 0,001$ відповідно) за показник групи 1 ($4,7 \pm 0,3$ Од/мл). Цей факт свідчить про наявність АІТ, наслідком якого є ГТ.

У діагностиці системних ушкоджень автоімунного характеру велике значення має якісне визначення автоантитіл IgG до ядерних антигенів (антиядерні антитіла), що екстрагуються,

Оригінальні дослідження

кількість антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG та антитіл до односпіральної ДНК, а також концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦК), які є маркерами латентних автоімунних процесів.

Реакція на антинуклеарні антитіла в групі 1 була негативною в 76,0% випадків, позитивною — у 24,0%, що вірогідно менше ($p < 0,05$) від показника групи 2 — 43,3%. Рівні антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG практично в усіх жінок в обох групах не виходили за межі лабораторної норми, проте в пацієток із субклінічним ГТ і ЗГЕ ($18,5 \pm 1,5$ Од/мл) і в підгрупі 2.2 ($18 \pm 1,1$ Од/мл) цей показник був вірогідно вищим ($p < 0,05$) за такий групи 1 ($15,0 \pm 0,9$ Од/мл). Реакція на антитіла до односпіральної ДНК у більшості обстежених була негативною без міжгрупових відмінностей.

Кількість ЦК у всіх жінок в обох групах була в межах лабораторної норми, проте в групі 2 ($2.1 - 93,0 \pm 7,4$ ум. од.; $2.2 - 123,0 \pm 5,6$ ум. од.) їх рівень вірогідно перевищував ($p < 0,05$) такий у хворих групи 1 ($74,0 \pm 9,6$ ум. од.).

Отже, за поєднання ЗГЕ та ГТ відбуваються зміни в цитокіновій ланці імунітету, які проявляються зниженням вмісту в крові TNF- α , IL-6, IL-8, підвищенням рівнів IL-1 і IL-10, що свідчить про пригнічення клітинного імунітету, а також автоімунні порушення, які супроводжуються підвищенням показників АФЛ IgG та антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG.

Висновки

1. За поєднання ЗГЕ та гіпотиреозу відбуваються виражені імунні зсуви: пригнічення клітинного та активація гуморального імунітету — зниження вмісту CD3 на 7,2%, CD4 на 8,1%, CD8 на 15,2%, збільшення рівнів CD16 Т-лімфоцитів на 3,5%, CD20 на 3,3%, IgA в 1,9 раза, IgG в 1,2 раза.
2. Доведено наявність кореляційного зв'язку між рівнем ТТГ у крові та імунними показниками — негативного із CD3, CD4, CD8 і позитивного із CD16, CD20, IgA та IgG.
3. У жінок із генітальним ендометріозом і гіпотиреозом знижуються рівні TNF- α в 1,3 раза, IL-6 в 1,5 раза, IL-8 в 1,7 раза, підвищується вміст IL-1 в 1,5 раза, IL-10 в 1,4 раза, та мають місце автоімунні порушення, що супроводжуються підвищенням показників ан-

тифосфоліпідних IgG в 1,5 раза, антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG в 1,2 раза та зниженням рівня антифосфоліпідних IgM в 1,5 раза, що свідчить про посилення автоімунних процесів у таких жінок.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення особливостей поопераційних змін клітинного та гуморального імунітету в пацієток із зовнішнім генітальним ендометріозом на тлі гіпотиреозу.

У даній публікації немає конфлікту інтересів.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

Список використаної літератури

1. Лисенко БМ, Хабрат БВ, Литвак ОО, Гирявенко ОЯ, Гордійчук ОА, Струк ТА, Хабрат АБ. Гормональний статус хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом у поєднанні з гіпотиреозом. Клінічна та профілактична медицина. 2019;2(8):58-68. (Lysenko BM, Khabrat BV, Lytvak OO, Huryavenko OYA, Hordiychuk OA, Struk TA, Khabrat AB. Hormonal status of patients with external genital endometriosis in combination with hypothyroidism. Klinichna ta profilaktychna medytsyna. 2019;2(8):58-68).
2. Moore DC. Natural course of «subclinical» hypothyroidism in childhood and adolescence. Arch Pediatr Adolesc Med. 2015;150:293-7.
3. Glinoe D. Pregnancy and iodine. Thyroid. 2015;11:471-81.
4. Кравченко ВІ. Йодний дефіцит як причина високої розповсюдженості тиреоїдної патології серед населення регіонів, що постраждали після аварії на ЧАЕС. Журнал НАМН України. 2016;2(22):222. (Kravchenko VI. Iodine deficiency as a cause of high prevalence of thyroid pathology among the population of Chernobyl affected regions. Zhurnal NAMN Ukrayiny. 2016;2(22):222).
5. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА, Пузий АН. Гормональные основы инволюции репродуктивной системы женщины (обзор литературы). Здоровье женщины. 2010;5:167-72. (Dubossarskaya ZM, Dubossarskaya YuA, Puzyi AN. Hormonal basis of the involution of the reproductive system of women (literature review). Zdorov'ye zhenshchiny. 2010; 5:167-72).
6. Вовк ІБ, Нетреба Н І, Горбань Н Є. Особливості засівання та активності реплікації вірусу генітального герпесу в різних біологічних середовищах у жінок із ретенційними кістами яєчників на тлі хронічних запальних захворювань геніталій. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011; 73(3):109-14. (Vovk IB, Netreba NI, Horban NYe. Features of sowing and replication activity of genital herpes virus in different biological environments in women with retentive ovarian cysts against chronic inflammatory genital diseases. Pediatrya, akusherstvo ta hinekologiya. 2011; 3:109-14).
7. Nøhr SB, Lawberg P, Børlum KG, Pedersen KM, Johannesen PL, Damm P, et al. Iodine status in neonates in Denmark: regional variations and dependency on maternal iodine supplementation. Acta Pediatr. 2015;83:578-82.
8. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. Eur J Endocrinol. 2011;133:390-8.

9. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Ревенко ОО, Горбань Н Є. Якість життя у жінок з безплідністю та штучним перериванням вагітності в анамнезі. Перинатологія та педіатрія. 2010;4:123-9. (Vovk IB, Kondratyuk VK, Revenko OO, Horban NE. Quality of life in women with a history of infertility and artificial abortion. Perinatologiya ta pediatriya. 2010;4:123-9).
10. Траверсе ГМ, Зюзіна ЛС, Дудченко ТН. Влияние йодной обеспеченности кормящих матерей на становление вегетовисцеральных функций ЦНС и функционирования пищеварительного тракта преждевременно родившихся детей. Здоровье женщины. 2010;10(56):120-4. (Traverse HM, Zyuzyna LS, Dudchenko TN. The influence of iodine supply of nursing mothers on the formation of vegetative-visceral functions of the central nervous system and the functioning of the digestive tract of prematurely born children. Zdorov'ye zhenshchiny. 2010;10(56):120-4).
11. Маркевич ВЕ, Тарасова ІВ, Турова ЛО, Маркевич ВВ. Особливості впливу токсичних мікроелементів на систему мати-плаценталід у разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Сучасна педіатрія. 2010;3(31):140-2. (Markevych VE, Tarasova IV, Turova LO, Markevych VV. Features of the influence of toxic trace elements on the mother-placenta-fetal system in case of delayed fetal development. Suchasna pediatriya. 2010;3(31):140-2).
12. Коханевич ЕВ, Судома ІА, Берестовой ОА. Генитальный эндометриоз и бесплодие: IVF или хирургия? Вісник акушерів-гінекологів України. 2002;2:24-34. (Kokhaneych EV, Sudoma IA, Berestovoy OA. Genital endometriosis and infertility: IVF or surgery? Visnyk akusheriv-hinekologiv Ukrainy. 2002;2:24-34).
13. Судома ІО, Тавокіна ЛВ, Зінченко ВМ. Комплексне дослідження клінічних ознак та цитогенетичної природи спонтанних абортів в першому триместрі вагітності. Вісник акушерів-гінекологів України. 2002;5/6:47-50. (Sudoma IO, Tavokina LV, Zinchenko VM. A comprehensive study of the clinical features and cytogenetic nature of spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. Visnyk akusheriv-hinekologiv Ukrainy. 2002;5/6:47-50).
14. Roig B, Mnif W, Hadj H. Critical reviews in environmental science and technology. Taylor and Francis Ltd. 2015;21:2297-351.
15. Mastorakos G, Pavlatou M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus pituitary adrenal and the hypothalamus pituitary thyroid axes. Horm Metab Res. 2015;37(9):577-84.
16. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. Clin Obstet & Gynecology. 2015;40(1):3-15.
17. May S, May W, Bourdoux P, Pino S, Sullivan KM, Maberly GF. Validation of a simple, manual urinary iodine method for estimating the prevalence of iodine deficiency disorders, and interlaboratory comparison with other methods. Am J Clin Nutr. 2015;65:1441-5.
18. Boyages S. Iodine deficiency disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2015;77: 587-96.
19. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. Thyroid. 2015;21(10):1081-125.
20. Чернышов ВП, Судома ІА, Донской БВ, Гончарова ЯА. Множественные иммунные акцентуации при неудачах имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения и эффективность применения внутривенного иммуноглобулина. Журнал Національної академії медичних наук України. 2013;19(2):212-8. (Chernyshov VP, Sudoma IA, Donskoy BV, Goncharova YaA. Multiple immune accentuations in case of implantation failures in in vitro fertilization cycles and the effectiveness of the use of intravenous immunoglobulin. Zhurnal Natsional'noi akademii medichnikh nauk Ukraini. 2013;19(2):212-8).
21. Трошина ЕА. Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода в группах высокого риска их развития: современные подходы. Педиатрическая фармакология. 2010;3:46-50. (Troshyna YeA. Prevention of diseases associated with iodine deficiency in high-risk groups of their development: modern approaches. Pediatricheskaya farmakologiya. 2010;3:46-50).
22. Захаренко ОС. Стан вродженого неспецифічного та набутого специфічного імунітету в жінок із безпліддям, при малих формах ендометріозу. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;11(1):61-5. (Zakharenko OS. The condition of congenital nonspecific and acquired specific immunity in women with infertility, with small forms of endometriosis. Klinichna ta eksperymental'na patologiya. 2012;11(1):61-5).
23. Молчанова ОВ. Частота захворюваності на урогенітальні інфекції у жінок з генітальним ендометріозом. Вісник наукових досліджень. 2013;2:20-1. (Molchanova OV. Incidence rates of urogenital infections in women with genital endometriosis. Visnyk naukovykh doslidzhen'. 2013;2:20-1).
24. Оксюта ВМ, Мазорчук БФ, Дністрянська АП. Стан менструальної функції у жінок з безпліддям на фоні гіпотиреозу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2011;2(15):282-4. (Oksyuta VM, Mazorchuk BF, Dnistrianska AP. State of menstrual function in women with infertility on a background of hypothyroidism. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2011;2(15):282-4).
25. Герич ОХ. Множинні механізми змін метаболізму ксенобіотиків у вагітних. Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. 2011;15(2):381-5. (Herych OKh. Multiple mechanisms of changes in xenobiotic metabolism in pregnant women. Visnyk Vinnyts'koho nats. med. un-tu. 2011;15(2):381-5).

(Надійшла до редакції 07.11.2019 р.)

Неспецифическая защита и особенности аутоиммунных процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом на фоне гипотиреоза

Б.М. Лысенко¹, О.А. Гордийчук², Б.В. Хабрат¹, Т.А. Струк³, Е.О. Литвак¹, Е.Я. Гирявенко⁴, А.Б. Хабрат¹

¹ Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев

² Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков

⁴ Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Резюме. Цель — проанализировать состояние неспецифической защиты и особенности аутоиммунных процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом на фоне гипотиреоза.

Материал и методы. В ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ДУС проведено общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование 110 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на фоне гипотиреоза. Для выяснения характера нарушений иммунного статуса на системном уровне исследовали показатели клеточного и гуморального иммунитета: содержание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16), провоспалительных и противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухолей α (ФНО- α); иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA; антител к фосфолипидам IgG, IgM. Содержание цитокинов, интерлейкинов, Ig в крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. При сочетании НГЭ и гипотиреоза происходят выраженные иммунные сдвиги, которые проявляются в угнетении клеточного (снижение количества CD3, CD4, CD8, увеличение CD16 Т-лимфоцитов) и активации гуморального (увеличение уровней CD20 В-лимфоцитов, IgA и IgG) иммунитета. Доказано наличие корреляционных связей средней силы уровня ТТГ с иммунными

Оригінальні дослідження

ми показателями: отрицательной с CD3 ($r = -0,59$; $t = 5,1$), CD4 ($r = -0,59$; $t = 4,14$), ($r = -0,51$; $t = 4,98$) и положительной с CD16 ($r = 0,69$; $t = 5,57$), CD20 ($r = 0,43$; $t = 4,17$), IgA ($r = 0,61$; $t = 4,82$) и IgG ($r = 0,54$; $t = 5,81$). У женщин с НГЭ и гипотиреозом снижаются уровни TNF- α (в 1,3 раза), IL-6 (в 1,5 раза), IL-8 (в 1,7 раза) и повышаются показатели IL-1 (в 1,5 раза) и IL-10 (в 1,4 раза), а также имеют место аутоиммунные нарушения, которые сопровождаются повышением уровня антифосфолипидных IgG (в 1,5 раза), антител к нативной (двухспиральной) ДНК IgG (в 1,2 раза) и снижением количества антифосфолипидных IgM (в 1,5 раза), что свидетельствует о более выраженных аутоиммунных нарушениях у этих женщин.

Выводы. При сочетании НГЭ и гипотиреоза происходят выраженные иммунные сдвиги: угнетение клеточного и активация гуморального иммунитета — снижение содержания CD3, CD4, CD8 и увеличение уровней CD16 Т-лимфоцитов, CD20 В-лимфоцитов, IgA, IgG. Доказано наличие корреляционной связи между уровнем ТТГ в крови и иммунными показателями — негативной с CD3, CD4, CD8 и позитивной с CD16, CD20, IgA и IgG. У женщин с НГЭ и гипотиреозом снижаются уровни TNF- α , IL-6, IL-8, повышается содержание IL-1, IL-10 и происходят аутоиммунные нарушения, которые сопровождаются повышением показателей антифосфолипидных IgG, антител к нативной (двухспиральной) ДНК IgG и снижением уровня антифосфолипидных IgM, что свидетельствует об усилении аутоиммунных процессов у таких женщин.

Ключевые слова: клеточный и гуморальный иммунитет, наружный генитальный эндометриоз, гипотиреоз, щитовидная железа, бесплодие, репродуктивный возраст.

Nonspecific protection and features of autoimmune processes in patients with external genital endometriosis against hypothyroidism

B.M. Lysenko¹, B.V. Khabrat¹, A.A. Gordejchuk², T.A. Struk³, O.O. Lytvak¹, O.Ya. Giryavenko⁴, A.B. Khabrat¹

¹State Scientific Center of the «Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine», State Administration of Affairs, Kyiv

²Vinnitsa N. Pirogov National Medical University, Vinnitsa

³Kharkov Medical Academy of postgraduate education, Kharkov

⁴State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. The purpose of the study was to analyze the status of cellular and humoral immunity in patients with external genital endometriosis (EGE) on the background of hypothyroidism.

Material and methods. A general clinical, laboratory and instrumental examination of 110 patients with EGE in the presence of hypothyroidism was conducted at the Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine. To elucidate the nature of immune status disorders at the systemic level, we examined the indicators of cellular and humoral immunity: the content of subpopulations of T and B lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16), pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines — interleukins IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF- α), IgG, IgM, IgA immunoglobulins, antibodies to IgG phospholipids, IgM. The content of cytokines, interleukins, Ig in the blood was determined by enzyme immunoassay.

Results. With the combination of OGE and hypothyroidism, pronounced immune shifts occur, which are manifested in inhibition of cellular (decrease in the number of CD3, CD4, CD8, increase in CD16 T-lymphocytes) and activation of humoral (increase in levels of CD20 B-lymphocytes, IgA and IgG) immunity. The presence of correlations of an average strength of TSH level with immune parameters was proved: negative with CD3 ($r = -0,59$; $t = 5,1$), CD4 ($r = -0,59$; $t = 4,14$), ($r = -0,51$; $t = 4,98$) and positive with CD16 ($r = 0,69$; $t = 5,57$), CD20 ($r = 0,43$; $t = 4,17$), IgA ($r = 0,61$; $t = 4,82$) and IgG ($r = 0,54$; $t = 5,81$). In women with OGE and hypothyroidism, levels of TNF- α (1.3 times), IL-6 (1.5 times), IL-8 (1.7 times) decrease and IL-1 (1.5 times) and IL-10 (1.4 times), as well as autoimmune disorders that are accompanied by an increase in antiphospholipid IgG (1.5 times), antibodies to native (double-stranded) IgG DNA (1.2 times) and a decrease in the number of antiphospholipid IgM (1.5 times), which indicates a more pronounced autoimmune disorders in these women.

Conclusions. With the combination of OGE and hypothyroidism, pronounced immune shifts occur: inhibition of cellular and activation of humoral immunity — a decrease in the content of CD3, CD4, CD8 and an increase in the levels of CD16 T-lymphocytes, CD20 B-lymphocytes, IgA, IgG. The presence of a correlation between the level of TSH in the blood and immune indicators is proved — negative with CD3, CD4, CD8 and positive with CD16, CD20, IgA and IgG. In women with OGE and hypothyroidism, the levels of TNF- α , IL-6, IL-8 decrease, the content of IL-1, IL-10 increases and autoimmune disorders occur, which are accompanied by an increase in antiphospholipid IgG, antibodies to native (double-stranded) IgG DNA and a decrease in the level of antiphospholipid IgM, which indicates an increase in autoimmune processes in such women.

Keywords: cellular and humoral immunity, external genital endometriosis, hypothyroidism, thyroid gland, infertility, reproductive age.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.331

Дослідження механізмів цитотоксичної дії адренокортиколітичних та антимітотичних препаратів в адренокортикоцитах людини

О.С. Лукашеня,
Н.І. Левчук,
О.І. Ковзун

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

Резюме. Антимітотичні агенти наразі широко використовуються як протипухлинні терапевтичні засоби. Проте їх використання має деякі обмеження, оскільки останні є субстратом Р-глікопротеїну, який визначає резистентність клітин до протипухлинних препаратів. **Мета** — дослідити вплив селективного інгібітору Р-глікопротеїну PGP4008 на реалізацію ефекту адренокортиколітичної сполуки орто, пара'-дихлордифенілдіхлоретану (о, п'-ДДД) та антимітотичних сполук колхіцину й цитохалазину В в адренокортикоцитах людини. **Матеріал і методи.** Дослідження *in vitro* проводили на диспергованих клітинах, отриманих із позапухлинної тканини кори надниркових залоз людини. До середовища інкубації додавали розчин о, п'-ДДД (кінцеві концентрації 10 мкмоль/л і 50 мкмоль/л), колхіцин (10 мкмоль/л) і цитохалазин В (10 мкмоль/л). Селективний інгібітор Р-глікопротеїну PGP4008 вносили до інкубаційного середовища в кінцевій концентрації 50 мкмоль/л. Інкубація тривала 18 год за 37 °С. Оцінку цитотоксичної дії досліджуваних сполук проводили за підрахунком кількості загинувших клітин, забарвлених 0,4% трипановим синім у камері Горяєва. **Результати.** Передінкубація адренокортикальних клітин з о, п'-ДДД, колхіцином і цитохалазином В призводить до збільшення відсотка мертвих клітин. Додавання до живильного середовища PGP4008 посилювало цитотоксичний ефект досліджуваних сполук. **Висновок.** Проведені дослідження показали, що використання о, п'-ДДД, колхіцину та цитохалазину В з інгібітором Р-глікопротеїну PGP4008 є перспективним для подальшого передклінічного вивчення.

Ключові слова: адренокортикоцити людини, о, п'-ДДД, колхіцин, цитохалазин В, Р-глікопротеїн.

Для досягнення максимальної ефективності лікування злоякісних і доброякісних новоутворень необхідним є подолання однієї з головних проблем клінічної онкології:

резистентності до протипухлинних препаратів. Експериментальні роботи останніх років переконливо доводять, що розвиток фенотипу резистентності до лікарських засобів безпосередньо пов'язаний із порушенням експресії Р-глікопротеїну, Р53, глутатіон-S-трансферази та інших білків, залучених до

* 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: LukashenyaOksana@gmail.com

Оригінальні дослідження

формування стійкості злоякісних клітин до протипухлинних препаратів [1, 2].

Застосування α , β -ДДД у лікуванні синдрому та хвороби Іценка – Кушинга та злоякісних новоутворень надниркових залоз значно підвищило ефективність терапії цієї тяжкої патології [3-6]. Останніми роками ця сполука (вітчизняний препарат хлодитан, закордонний – мітотан) дедалі ширше застосовується в комбінації з хірургічним втручанням і специфічними протипухлинними препаратами для лікування раку молочної залози та простати. Ефективність таких схем лікування значною мірою визначається пригніченням функції кори надниркових залоз. Проте пригнічення стероїдогенезу та руйнування кіркової тканини спостерігається далеко не в усіх хворих, і причини резистентності до хлодитану в частини пацієнтів поки не з'ясовано. Визначення механізмів цієї стійкості може бути важливим для розробки дієвіших засобів лікування вищевказаних хвороб. Підвищення ефективності адренкортиколітичної дії хлодитану дозволить застосовувати його в поєднанні з іншими засобами та підходами для лікування пухлин, розвиток яких пов'язаний із гормонами надниркових залоз.

Дані щодо ролі елементів цитоскелета в процесах стероїдогенезу є дуже суперечливими. Це можна пояснити розмаїттям антимітотичних сполук, які використовувались у досліджах, різними експериментальними моделями та умовами експерименту. Так, колхіцин, деполімеризуючи мікротрубочки, здатний знижувати АКТГ-залежну секрецію кортизолу. У щурів *in vitro* також спостерігали пригнічення АКТГ-стимульованого стероїдогенезу в присутності колхіцину [7]. Проте є повідомлення про стимуляцію колхіцином стероїдогенезу в надниркових залозах щурів, причому дію його не пов'язано з деструкцією мікротрубочок, а вона залежить від активності протеїнкінази С і синтезу білка *de novo* [8]. Загалом аналіз літературних даних свідчить, що руйнування проміжних філаментів зазвичай призводить до стимуляції стероїдогенезу, тоді як порушення функції мікротрубочок та, надто, мікрофіламентів у більшості випадків його пригнічує.

Цитоскелету належить важлива роль у багатьох транспортних процесах, які можуть прискорювати, або, навпаки, уповільнювати деякі біохімічні перетворення в ядрі, цитоплазмі

та мітохондріях. Отримані дані свідчать про зв'язування протеїнкінази А, Ca^{2+} /фосфоліпід-залежної протеїнкінази, кінази легкого ланцюга міозину та кальмодулін-залежної протеїнкінази з елементами цитоскелета [9]. Ці протеїнкінази відіграють важливу роль у проведенні та посиленні регуляторного сигналу багатьох агоністів. Асоціація цих ферментів із мікрофіламентами та мікротрубочками може свідчити про суттєву організуючу роль цитоскелета в регуляторних процесах в адренкортикоцитах. Виявлено специфічні зв'язки мікротрубочок і мікрофіламентів із білками, які асоційовані з передачею сигналу через мембрану. Відомо, що деякі G-білки в клітинних мембранах безпосередньо пов'язано з іонними каналами, зокрема з K^{+} - і Ca^{2+} -каналами [10]. Вивчення ролі цитоскелета в перенесенні регуляторних сигналів у перспективі дозволить вирішувати завдання, пов'язані як із пошуком, так і з конструюванням і дизайном нових протипухлинних засобів.

Мета роботи – дослідити вплив інгібітору Р-глікопротеїну на реалізацію цитотоксичного ефекту α , β -ДДД, колхіцину та цитохалазину В в адренкортикоцитах людини.

Матеріал і методи

У роботі використовували поопераційну тканину кори надниркових залоз людини, яку отримували з хірургічного відділення Інституту. На проведення досліджень одержано дозвіл від комісії Інституту з питань біоетики.

Із ділянок візуально незміненої тканини кори надниркових залоз (позапухлинна тканина) готували зрізи, інкубували в середовищі Ігла, що містило 10 ммоль/л HEPES (рН 7,4) (Calbiochem, США), 2 мг/мл бичачого сироваткового альбуміну (БСА) (Serva, Німеччина), 0,125 мг/мл колагенази (від 0,15 Од/мг до 0,4 Од/мг) (Fluka, Швейцарія) за 37 °С упродовж 40 хв. Після інкубації тканину дезагрегували за допомогою піпетки з розширеним та оплавленим носиком. Інкубат фільтрували через нейлон. Тканину надниркових залоз, що залишилась на фільтрі, переносили в нову порцію живильного середовища з колагеназою та продовжували інкубувати в таких самих умовах упродовж 20 хв. Таку процедуру повторювали тричі. Фільтрати об'єднували та осаджували за 2200 об/хв упродовж 10 хв.

Суспензію клітин розводили в середовищі Ігла з 10 ммоль/л HEPES і 2 мг/мл БСА та розділяли в ступінчастому градієнті перколу (Sigma, США). На верхній шар градієнта наносили клітинну суспензію та центрифугували впродовж 40 хв за 2200 об/хв. Після центрифугування клітини, розташовані в перколі на межі шарів 10% і 40%, відбирали піпеткою. Клітини відмивали від розчину перколу центрифугуванням за 2200 об/хв упродовж 20 хв і підраховували їх кількість у камері Горяєва. Для оцінки життєздатності клітин використовували забарвлення 0,4% трипановим синім.

Суспензію клітин розливали по пробірках по 100-200 тис. клітин в 1 мл середовища RPMI-1640 (Sigma, США), що містило 5% сироватки великої рогатої худоби та антибіотики (100 Од/мл пеніциліну та 100 Од/мл стрептоміцину) (Sigma, США). До досліджуваних проб додавали о, п'-ДДД (кінцеві концентрації 10 мкмоль/л і 50 мкмоль/л) колхіцину (10 мкмоль/л), цитохалазин В (10 мкмоль/л) та інгібітор Р-глікопротеїну PGP4008 (50 мкмоль/л), (Sigma, США). Контрольні проби містили розчинник у відповідній концентрації. Тривалість інкубації — 18 год за 37 °С і постійного струшування. Короткочасні інкубації тривалістю 2 год і 3 год виявилися неефективними. Оцінку цитотоксичної дії досліджуваних препаратів проводили за підрахунком кількості загинувших клітин, забарвлених 0,4% трипановим синім. Підрахунок проводили в камері Горяєва. Статистичну обробку даних виконували за загальноприйнятим методом із використанням t-критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною за $p \leq 0,05$.

Результати та обговорення

У дослідженнях визначали цитотоксичну дію на кліти-

ни надниркових залоз людини о, п'-ДДД — інгібітору стероїдогенезу, колхіцину, відомого своєю здатністю деполімеризувати мікротрубочки, цитохалазин В, який стабілізує філаменти актину та пригнічує полімеризацію білків цитоскелета, та інгібітору продукту гена *MDR1* — Р-глікопротеїну, який визначає резистентність клітин до протипухлинних препаратів. Дія цих антимиотичних агентів на клітину характеризується двома основними ефектами, які зазвичай реалізуються за різними механізмами — зупинка мітозу та перехід до апоптозу внаслідок тривалої зупинки ділення клітини.

Проведені дослідження показали, що цитотоксичний вплив о, п'-ДДД, колхіцину та цитохалазин В на адренокортикоти людини посилюється в присутності інгібітору PGP4008 (рис. 1, 2 і 3).

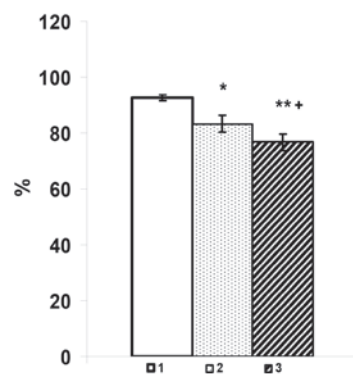


Рис. 1. Цитотоксична дія о, п'-ДДД (50 мкмоль/л) і його комбінації з PGP4008 на адренокортикоти людини (%; $M \pm m$; $n=10$): 1 — контроль; 2 — о, п'-ДДД 50 мкмоль/л; 3 — о, п'-ДДД 50 мкмоль/л + PGP4008 50 мкмоль/л; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ порівняно з контролем; + — $p < 0,05$ між групами 2-3.

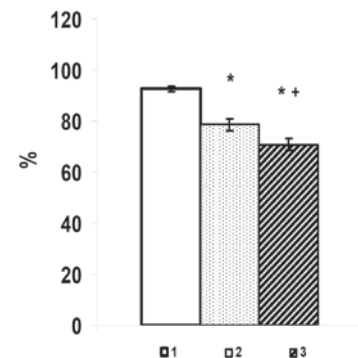


Рис. 2. Цитотоксична дія о, п'-ДДД (10 мкмоль/л) і його комбінації з PGP4008 на адренокортикоти людини (%; $M \pm m$; $n=10$): 1 — контроль; 2 — о, п'-ДДД 10 мкмоль/л; 3 — о, п'-ДДД 10 мкмоль/л + PGP4008 50 мкмоль/л; * — $p < 0,001$ порівняно з контролем; + — $p \leq 0,05$ між групами 2-3.

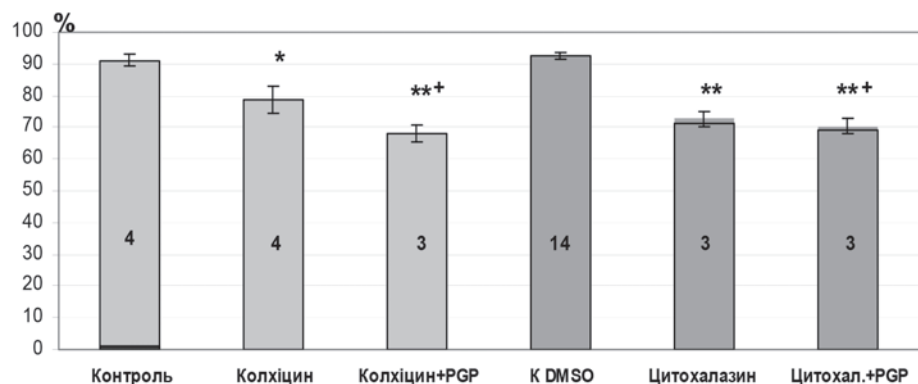


Рис. 3. Цитотоксична дія антимиотичних препаратів та їх комбінації з PGP4008 на адренокортикоти людини (%; $M \pm m$): n вказано в середині стовпчиків; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ порівняно з контролем; + — $p \leq 0,05$ між групами 2-3 і 5-6.

Оригінальні дослідження

Під дією 50 мкмоль/л о, п'-ДДД кількість мертвих адренкортикоцитів зросла на 9% порівняно з контролем, внесення до середовища інкубації RGR4008 збільшило цей показник ще на 7% (рис. 1). Після використання меншої концентрації о, п'-ДДД (10 мкмоль/л) відсоток мертвих клітин збільшився на 14% порівняно з контролем. Внесення в інкубаційне середовище 10 мкмоль/л о, п'-ДДД і 50 мкмоль/л RGR4008 призводило до зниження виживання клітин ще на 8% порівняно з о, п'-ДДД (рис. 2).

Реалізація ефектів о, п'-ДДД у клітинах кори надниркових залоз припускає, з одного боку, його втручання в біохімічні процеси, а з іншого — формування захисних внутрішньоклітинних механізмів, що забезпечують знешкодження ксенобіотиків. Порушення процесу транспорту електронів під впливом о, п'-ДДД продемонстровано і в надниркових залозах собак [11], що може супроводжуватися утворенням токсичних супероксидних радикалів, які пошкоджують клітину. Цей ефект обґрунтовує терапевтичне застосування о, п'-ДДД у людей із хворобою Іценка – Кушинга.

Цитотоксичний ефект колхіцину та цитохалазину В на клітини кори надниркових залоз людини представлено на рис. 3.

Колхіцин (10 мкмоль/л) і його комбінація з 50 мкмоль/л RGR4008 справляли цитотоксичний вплив на адренкортикоцити, який збільшувався на 11% за умов використання одночасно двох сполук (рис. 3). За дії 10 мкмоль/л цитохалазину В кількість мертвих клітин зросла на 21% порівняно з контролем, а інкубація в комбінації з 50 мкмоль/л RGR4008 підвищила цей показник лише на 3% (рис. 3).

Високий рівень експресії Р-глікопротеїну виявлено в нормальних і пухлинних клітинах надниркових залоз [12]. Передінкубація зрізів тканини гормонально неактивної пухлини кори надниркових залоз людини з антимітотичною сполукою паклітакселем у комбінації із селективним інгібітором RGR4008 призводила до підвищення інтенсивності фрагментації ДНК [13].

Висновок

Використання інгібітору продукту гена *MDR1* — RGR4008, який здатний посилювати апоптозні процеси та характеризується доброю проникливістю через клітинну мембрану, є перспектив-

ним для дослідження його можливої синергічної або адитивної дії з адренкортиколітичними та антимітотичними препаратами.

Список використаної літератури

1. Чехун ВФ, Микитенко ДО, Лук'янова НЮ, Погрібний ІП. Корекція порушень метилювання ДНК як можливий шлях модуляції лікарської резистентності злоякісних клітин. Укр біохім журн. 2006;78(6):5-14. (Chekhun VF, Mykytenko DO, Lukyanova NYu, Pogribny IP. Correction of disturbances of DNA methylation as a possible way to modulation of malignant cells drug resistance. Ukr Biokhim Zhurn. 2006;78(6):5-14).
2. Гришук РЯ, Коваль СВ, Шейн АВ, Мізерний РО, Овечко МС. Механізми резистентності ракових клітин до протипухлинних препаратів. «Молодий вчений». 2016;10(37):54-7. (Hryshchuk RYa, Koval SV, Shein AV, Mizernyi RA, Ovechko ME. Mechanisms of resistance cancer cells to antineoplastic drugs. «Young Scientist». 2016;10(37):54-7).
3. Комиссаренко ВП, Резников АГ. Інгибітори функції кори надпочечних желез. Київ: Здоров'я. 1972:374 с. (Komissarenko VP, Reznikov AG. Inhibitors of adrenal cortex function. Kyiv: Zdorov'ya. 1972:374 p.).
4. Кваченюк АМ, Луценко ЛА, Галузинська ОІ, Супрун ІС, Кваченюк ДА, Негрієнко КВ. Тактика введення хворих на адренкортикальний рак. Ендокринологія. 2012;17(4):27-36. (Kvachenyuk AN, Lutzenko LA, Galuzinskaya OI, Suprun IS, Kvachenyuk DA, Negrienko KV. The management of patients with adrenocortical cancer. Endokrynologia. 2012;17(4):27-36).
5. Бальон ЯГ. Фармакотерапія патологічних станів надниркових залоз. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2012;10(37) вип. 1:19-29. (Balyon YaG. Pharmacotherapy of pathological states of adrenal glands. Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. 2012;10(37)output 1:19-29).
6. Микоша АС, Ковзун ЕІ, Тронько НД. Хлодитан, митотан, о, п'-ДДД — современные взгляды и оценки. Ендокринологія. 2017;22(3):284-92. (Mikosha AS, Kovzun EI, Tron'ko ND. Chloditan, mitotan, o, p'-DDD — modern views and evaluations. Endokrynologia. 2017;22(3):284-92).
7. Inaba M, Kamata K. Effect of colchicine on steroid production from rat adrenal gland. Jpn J Pharmacol. 1979;29:631-38.
8. Lee LJ, Chen JS, Ko TL, Wang SM. Mechanism of colchicine-induced steroidogenesis in rat adrenocortical cells. J Cell Biochem. 2001;81(1):162-71.
9. Papadopoulos V, Brown AS, Hall PF. Calcium-calmodulin-dependent phosphorylation of cytoskeletal proteins from adrenal cells. Mol Cell Endocrinol. 1990;74(2):109-23.
10. Birnbauer L, Abramowitz J, Yatani A, Okabe K, Materra R, Graf R, et al. Roles of G proteins in coupling of receptors to ionic channels and other effector systems. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1990;25(4):225-44.
11. Комиссаренко ВП, Микоша АС, Челнакова ІС. Изменение электронного транспорта в митохондриях и микросомах кори надпочечников под влиянием о, п'-дихлордифенилдихлорэтана. Укр біохім журн. 1981;53(6):74-7. (Komissarenko VP, Mikosha AS, Chelnakova IS. Changes in electron transport in the mitochondria and microsomes of the adrenal cortex under the influence of o, p-dichlorodiphenyldichlorethane. Ukr Biokhim Zhurn. 1981;53(6):74-7).
12. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84:265-69.
13. Левчук НІ. Вплив інгібітора Р-глікопротеїну на реалізацію ефекту паклітакселею у тканині гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини. Ендокринологія. 2012;17(1)додаток 1:61. (Levchuk NI. Effect of P-glycoprotein inhibitor on realization for paclitaxel action in tissue of hormone-inactive tumors of human adrenal cortex. Endokrynologia. 2012;17(1)suppl 1:61).

(Надійшла до редакції 08.11.2019 р.)

Исследование механизмов цитотоксического действия адренокортиколитических и антимиотических препаратов в адренокортикоцитах человека

О.С. Лукашеня, Н.И. Левчук, Е.И. Ковзун

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

Резюме. Антимиотические агенты сегодня широко используются как противоопухолевые терапевтические средства. Однако их использование имеет некоторые ограничения, поскольку последние являются субстратом Р-гликопротеина, который определяет резистентность клеток к противоопухолевым препаратам. **Цель** — исследовать влияние селективного ингибитора Р-гликопротеина PGP4008 на реализацию эффекта адренокортиколитического соединения орто, пара'-дихлордифенилдихлорэтана (о, р'-ДДД), а также антимиотических соединений колхицина и цитохалазина В в адренокортикоцитах человека. **Материал и методы.** Исследования *in vitro* проводили на диспергированных клетках, полученных из внеопухолевой ткани коры надпочечников человека. В инкубационную среду добавляли раствор о, р'-ДДД (конечные концентрации 10 мкмоль/л и 50 мкмоль/л), колхицина (10 мкмоль/л) и цитохалазина В (10 мкмоль/л). Селективный ингибитор Р-гликопротеина PGP4008 вносили в инкубационную среду в конечной концентрации 50 мкмоль/л. Инкубация длилась 18 ч при 37 °С. Оценку цитотоксического действия исследуемых соединений проводили по подсчету количества погибших клеток, окрашенных 0,4% трипановым синим, в камере Горяева. **Результаты.** Прединкубация адренокортикоцитов с о, р'-ДДД, колхицином и цитохалазином В приводит к увеличению процента мертвых клеток. Добавление в питательную среду PGP4008 способствовало усилению цитотоксического эффекта исследуемых соединений. **Вывод.** Использование о, р'-ДДД, колхицина и цитохалазина В с ингибитором Р-гликопротеина PGP4008 является перспективным для дальнейшего доклинического изучения.

Ключевые слова: адренокортикоциты человека, о, р'-ДДД, колхицин, цитохалазин В, Р-гликопротеин.

Study of the mechanisms for cytotoxic effects of adrenocorticolitic and antimetabolic drugs in human adrenocorticocytes

O.S. Lukashenia, N.I. Levchuk, O.I. Kovzun

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

Abstract. Antimetabolic agents are nowadays widely used as antitumor therapeutic agents. However, their use has some limitations, since the latter is a substrate of P-glycoprotein, which determines the resistance of cells to anticancer drugs. **The aim** is to investigate the effect of a selective P-glycoprotein PGP4008 inhibitor on realization the adrenocorticolitic compound ortho, para'-dichlorodiphenyldichloroethane (o, p'-DDD) actions and the antimetabolic compounds of colchicine and cytochalasin B in human adrenocorticocytes. **Material and methods.** *In vitro* studies were performed on dispersed cells derived from non-tumor tissue of the human adrenal cortex. A solution of o, p'-DDD (final concentration of 10 and 50 $\mu\text{mol/l}$), colchicine (10 $\mu\text{mol/l}$) and cytochalasin B (10 $\mu\text{mol/l}$) were added to the incubation medium. A selective P-glycoprotein PGP4008 inhibitor was introduced into the incubation medium at a final concentration of 50 $\mu\text{mol/l}$. The incubation lasted for 18 h at 37 °C. The cytotoxic effects of the test compounds were evaluated by calculating the number of dead cells stained with 0.4% trypan blue in the Goryaev's camera. **Results.** Preincubation of adrenocortical cells with o, p'-DDD, colchicine and cytochalasin B increases the percentage of dead cells. Addition of the PGP4008 to nutrient medium enhanced the cytotoxic effect of the test compounds. **Conclusion.** Studies have shown that the use of o, p'-DDD, colchicine and cytochalasin B with the PGP4008 P-glycoprotein inhibitor is promising for further preclinical study. **Keywords:** human adrenocorticocytes, o, p'-DDD, colchicine, cytochalasin B, P-glycoprotein.

Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація
ГО «Міжнародна асоціація медицини»



Науково-практична конференція
МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В УКРАЇНІ

За підтримки
INTERNATIONAL SOCIETY FOR VASCULAR HEALTH (ISVH)

24 -26 травня 2020

м. Львів

«Premier Hotel Dnister», вул. Матейка, 6



ЧИМ ЦІКАВА КОНФЕРЕНЦІЯ



- Традиційна кардіологічна конференція
- Сертифікати європейського зразка
- Десять іноземних спікерів
- Майстер-класи та обговорення на міждисциплінарні тематики разом з кардіологами, ендокринологами, нефрологами, неврологами, лікарями інтенсивної терапії, нейрохірургами, пульмонологами.
- Майстер-класи по УЗД
- Школа з кардіології для сімейних лікарів та молодих кардіологів

СІРЕНКО Ю.М.

д.м.н., професор,
завідуючий відділом артеріальних гіпертензій Інститута кардіології імені академіка М.Д. Стражеска, головний кардіолог МОЗ України, президент Всеукраїнського громадського об'єднання «Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація», головний редактор журналу «Артеріальна гіпертензія»



Наталія +38(098) 076-76-59
E-mail: manager@mamo.kiev.ua
Галина 38(097) 760-63-53
E-mail: supervisor@mam.net.ua
Артем +38 (067) 499-83-31
E-mail: info@mamo.kiev.ua

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.337

Пренатальне застосування порогової дози ендокринного дизраптора дибутилфталату викликає передчасну вікову інволюцію органів репродуктивної системи самців щурів

О.Г. Резніков,
О.В. Сачинська,
О.А. Фалюш

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

Резюме. Мета — виявити морфологічні кореляти гіперандрогенного стану молодих статевозрілих самців щурів, матері яких зазнали експозиції до порогової дози дибутилфталату протягом останнього тижня вагітності, а також дослідити морфофункціональний стан органів репродуктивної системи цих тварин у процесі старіння. **Матеріал і методи.** Дибутилфталат (ДФФ) вводили самицям щурів Вістар перорально в щоденній дозі 100 мг/кг м.т. упродовж 15-21-го днів вагітності. У 6- та 18-місячних нащадків чоловічої статі визначали масу та гістологічну будову органів репродуктивної системи, кількість сперматозоїдів в епідидимісах і вміст тестостерону в плазмі крові. **Результати.** У 6-місячних тварин дослідної групи маса органів статевої системи та гістологічна будова простати й сперматогенного епітелію сім'яників не відрізнялись від контролю. Морфологічні ознаки клітин Лейдіга в сім'яниках цих тварин свідчили про їх функціональне напруження, що корелювало з підвищеним удвічі рівнем тестостерону. Натомість у 18-місячних дослідних тварин порівняно з контролем відповідного віку маса додаткових статевих залоз, епідидимісів і кількість сперматозоїдів вірогідно зменшувались, більше ніж дворазове зниження вмісту тестостерону було на межі вірогідності. Морфологічна будова простати та сім'яників свідчила про посилення вікових інволютивних змін цих органів, кількість мікролейдігом в інтерстиціальному просторі збільшувалась удвічі. **Висновок.** Гіперандрогенний стан у молодих самців щурів, які зазнали пренатального впливу низьких доз ДБФ протягом критичного періоду статевої диференціації мозку, характеризується морфологічними

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

Оригінальні дослідження

ознаками функціональної активації клітин Лейдіга. У старіючих піддослідних щурів відбувається передчасна інволюція гормональної та генеративної функцій гонад.

Ключові слова: дибутилфталат, пренатальна дія, репродуктивна система, тестостерон, сім'яники, старіння, щури.

Стероїдні гормони відіграють значну роль у регуляції критичних фаз індивідуального розвитку людини та тварин і підтримці основних фізіологічних функцій організму. Зокрема, становлення дорослого чоловічого фенотипу поведінки та нейроендокринної регуляції репродуктивних функцій визначається андрогеніндукованими процесами під час так званого «вікна маскулізації», яке збігається з піком секреції тестостерону (Т) фетальними гонадами [1]. У щурів цей період припадає на 16-18-й дні гестації, що вписується в критичний період статевої диференціації мозку, в людини, імовірно, на 13-18-й тижні вагітності. Зміна продукції, метаболізму або рецепції Т у цей період проявляється репродуктивними розладами в постнатальному житті [2].

У нормальних умовах після настання статевої зрілості в осіб чоловічої статі вміст Т підтримується на рівні, який забезпечує сперматогенез і здатність до запліднення. У процесі старіння вміст Т поступово зменшується, репродуктивні параметри погіршуються. Ці процеси зумовлено багатofакторними змінами на молекулярному, клітинному та регуляторному рівнях, а також індивідуальними особливостями, тісно пов'язаними зі способом життя та чинниками довкілля, одним з яких є так звані ендокринні дизраптори (ЕД) [3].

У побуті широко поширеними ЕД з антиандрогеною активністю є фталати. За фізико-хімічними властивостями їх поділяють на низько-, перехідні та високомолекулярні [4]. Переважно саме з перехідними фталатами, до яких належать дибутил-, бензилбутил- і ди(2-етилгексил) фталати, що використовуються як пластифікатори та розчинники, пов'язані дані про репродуктивну токсичність для осіб чоловічої статі, що полягала в зниженні фертильності та змінах у статевих залозах. Фталати здатні долати плацентарний бар'єр, підтвердженням чому є несприятливі наслідки материнської експозиції до

них для розвитку чоловічого плода [5]. Причому вміст метаболітів деяких фталатів у пуповинній крові може перевищувати такий у материнській [6].

На сьогодні загальноприйнятою є концепція, згідно з якою пренатальна антиандрогенна дія фталатів реалізується шляхом порушення стероїдогенезу сім'яниками плода, починаючи вже з етапу транспорту холестеролу [7]. Пренатальна дія фталатів спричиняє в плодів чоловічої статі прояви після народження так званого фталатного синдрому, що полягає в гіпоспадії, крипторхізмі, зменшенні аногенітальної відстані тощо [8]. Проте такі значні вади розвитку виявляються лише під дією високих доз фталатів, які зазвичай застосовують у ході токсикологічних досліджень. Значно більшу зацікавленість із точки зору функціональної тератології викликають умовно низькі дози, які, не спричиняючи видимих аномалій, можуть призвести до функціональних змін у майбутньому. Надто актуальними такі дослідження є через характерну для ЕД відсутність прямої залежності «доза-ефект». Деякі з репродуктивних порушень, спричинених у критичні періоди розвитку, проявляються лише після настання статевої зрілості та навіть у наступних поколіннях [9].

Одним із широко застосовуваних перехідних фталатів є ДБФ. Дослідження підтверджують пошкодження фетальних сім'яників під час гестаційного застосування ДБФ. Натомість питання про збереження цих порушень упродовж наступних етапів розвитку чоловічого організму лишається відкритим.

Раніше нами було виявлено гіперандрогений стан і гіперактивну сексуальну поведінку молодих статевозрілих самців щурів, матері яких протягом останнього тижня вагітності зазнали впливу умовно низької дози ДБФ — 100 мг/кг маси тіла (порогової стосовно видимих анатомічних порушень у нащадків) [10]. Зростання рівня Т у плазмі крові могло відбуватись уна-

слідок або сповільнення метаболізму, або посилення продукції гормону клітинами Лейдіга. Для з'ясування цього необхідно дослідити морфологічну будову сім'яників. Крім того, майже немає праць, в яких досліджувались ефекти пренатального впливу фталатів на стан чоловічої репродуктивної системи від народження до старіння.

Мета роботи — виявити морфологічні кореляції гіперандрогенного стану молодих статевозрілих самців щурів, матері яких зазнали експозиції до порогової дози ДБФ протягом останнього тижня вагітності, а також дослідити морфофункціональний стан органів репродуктивної системи цих тварин у процесі старіння.

Матеріал і методи

Досліди проведено на щурах лінії Вістар із датованим народженням, яких отримано внаслідок планового осіменіння тварин. Для осіменіння відбирали самиць із регулярними естральними циклами, яких у стадії еструсу підсаджували до статевозрілих самців. По виявленні сперматозоїдів у вагінальних мазках робили висновок про настання вагітності, і цей день вважали першим днем гестації. День народження вважали за першу добу життя. Тварин утримували в однакових умовах віварію, на стандартному раціоні та з вільним доступом до питної води. Усі експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986 р.). Враховуючи значні сезонні коливання показників морфофункціонального стану чоловічої статеві системи, експерименти на дорослих і старіючих тваринах проводили в один сезон.

ДБФ (НВП «Альфарус», Україна) вводили самицям перорально в дозі 100 мг/кг м.т. упродовж 15-21-го днів вагітності. Контрольні самиці отримували розчинник препарату. У дорослих (6-місячних) і старіючих (18-місячних) нащадків чоловічої статі визначали масу органів репродуктивної системи, кількість сперматозоїдів у придатках сім'яників, досліджували гістологічну будову сім'яників і вентральної простати (ВП). Вміст Т у плазмі крові визначали імуноферментним методом із використанням комерційних наборів (DRG, Німеччина).

Результати опрацьовували з використанням критерію t Стьюдента. Різницю між показниками вважали вірогідною за $p \leq 0,05$.

Результати та обговорення

У 6-місячних самців, що зазнали пренатального впливу ДБФ, не виявлено зміни маси органів статеві системи та морфологічної будови ВП і сперматогенного шару сім'яників (рис. 1, 2). У щурів контрольної та дослідної груп ВП мала типову гістологічну будову: ацинуси округлої й овальної форми з призматичним із чіткою зональністю епітелієм, міоїдні клітини розтягнуті та майже непомітні під базальними мембранами епітелію. Ядра епітеліальних клітин розташовувались у базальній частині клітин, були великими, округлими, чітко контурованими, містили одне-два ядерця, що свідчить про нормальне функціонування залози.

У гонадах сім'яні каналці були звичайного розміру, досить щільно розташованими, з широкими просвітами. У сперматогенному епітелії простежувалось 3-4 генерації статевих клітин, які розташовувались упорядковано, концентричними шарами згідно зі стадіями сперматогенного циклу. Стадії сперматогенезу представлено в повному обсязі. Натомість у тварин дослідної групи морфологічна будова більшості клітин Лейдіга свідчила про їх функціональне напруження. Це були великі за розміром клітини зі збільшеним об'ємом цитоплазми, яка мала інтенсивне оксифільне забарвлення, велике світле ядро з декількома ядерцями, що свідчить про фазу активного синтезу (рис. 2-Г). Кількість клітин Лейдіга на зрізі візуально не різнилась між групами.

Такі морфологічні відмінності клітин Лейдіга 6-місячних щурів дослідної групи корелювали з концентрацією Т у плазмі крові, яка вдвічі перевищувала показник контролю відповідного віку (рис. 3). Тобто, підвищення вмісту Т у 6-місячних щурів, що зазнали пренатального впливу ДБФ, відбулося внаслідок посилення стероїдогенезу в наявних клітинах, а не за рахунок їх проліферації.

Відзначено тенденцію до збільшення кількості сперматозоїдів у епідидимісах дослідних щурів ($31,9 \pm 2,9$ млн/мл проти $38,2 \pm 1,6$ млн/мл у контролі, $0,1 > p > 0,05$).

У 18-місячних контрольних тварин порівняно з 6-місячними вірогідно зменшувалась маса

Оригінальні дослідження

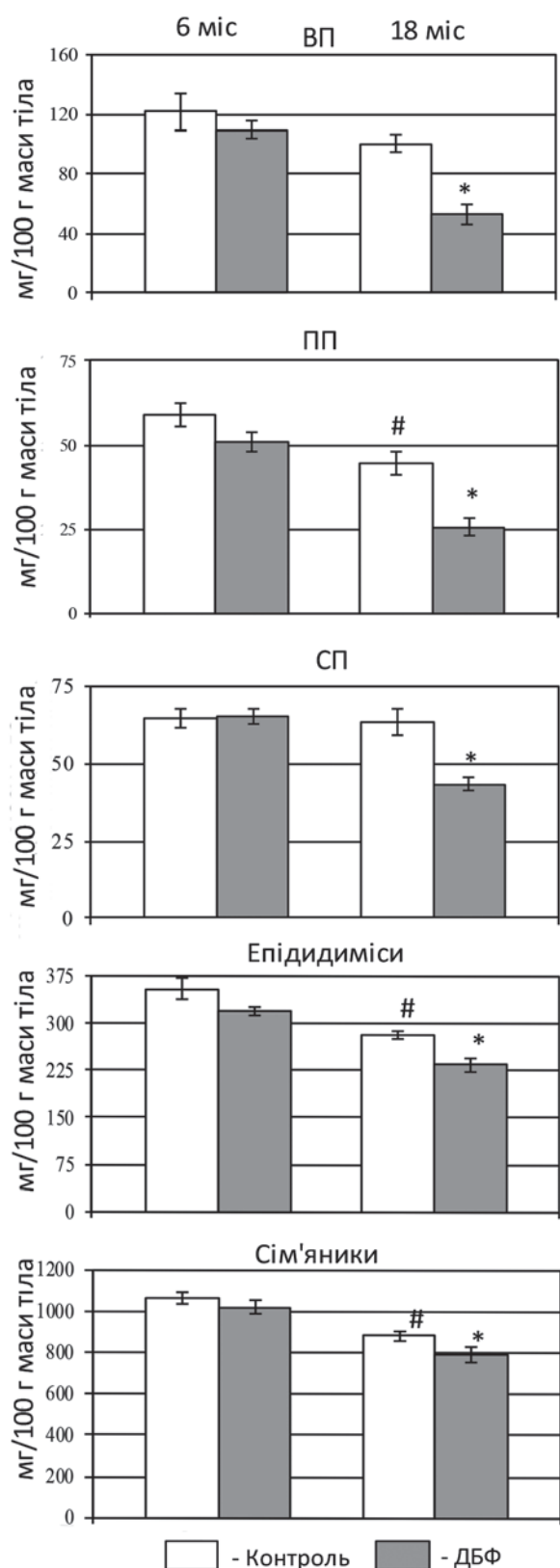


Рис. 1. Відносна маса органів репродуктивної системи дорослих (6 міс.) і старіючих (18 міс.) самців щурів: * — $p < 0,05$ порівняно з контролем відповідного віку; # — $p < 0,05$ порівняно з 6-місячним контролем.

коагулюючої залози, сім'яників та їх придатків, що свідчить про фізіологічні інволютивні зміни в органах репродуктивної системи цих тварин (рис. 1). У ВП більшість ацинусів були невеликого розміру та мали звивисту форму. Центральну частину залози було вистелено переважно кубічними або плоскими епітеліальними клітинами, лише в кінцевих відділах залози зберігався високий циліндричний епітелій. У сполучній тканині збільшувалась кількість тканинних базофілів (ТБ) і лейкоцитів порівняно з 6-місячними тваринами (рис. 4-А).

У 18-місячних контрольних тварин у частині сім'яних каналців порушувався сперматогенез — злущувалася сперматогенний епітелій (рис. 4-Д), структурні елементи хаотично переміщувались у просвіт каналця. Пул клітини Лейдіга був представлений переважно дрібними клітинами, що свідчить про зниження їх функціональної активності.

У старіючих тварин в інтерстиціальному просторі були присутні мікролейдігоми (рис. 4-В, Д), що може бути наслідком вікового дисбалансу гормонів.

Рівень Т у плазмі 18-місячних контрольних самців був у 1,5 раза нижчим, ніж у 6-місячних, хоча таке зниження і не досягло рівня вірогідності ($8,62 \pm 2,47$ нмоль/л проти $13,03 \pm 2,96$ нмоль/л, $p > 0,05$).

У 18-місячних самців дослідної групи маса

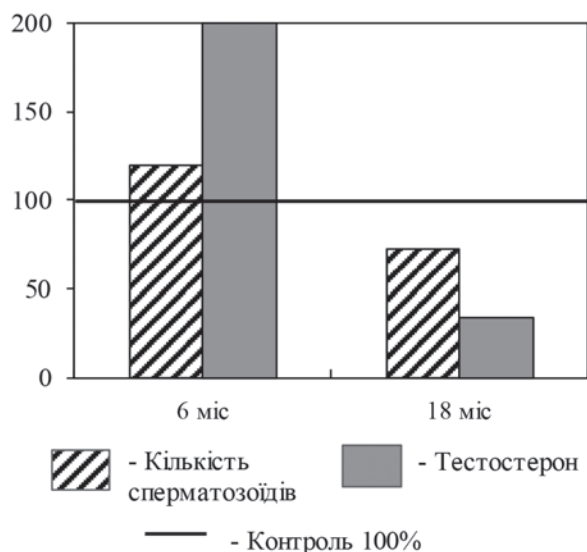


Рис. 3. Кількість сперматозоїдів у змивах з епідидимісів і вміст тестостерону в плазмі крові дорослих (6 міс.) і старіючих (18 міс.) самців щурів (% від показників у контрольних тварин відповідного віку).

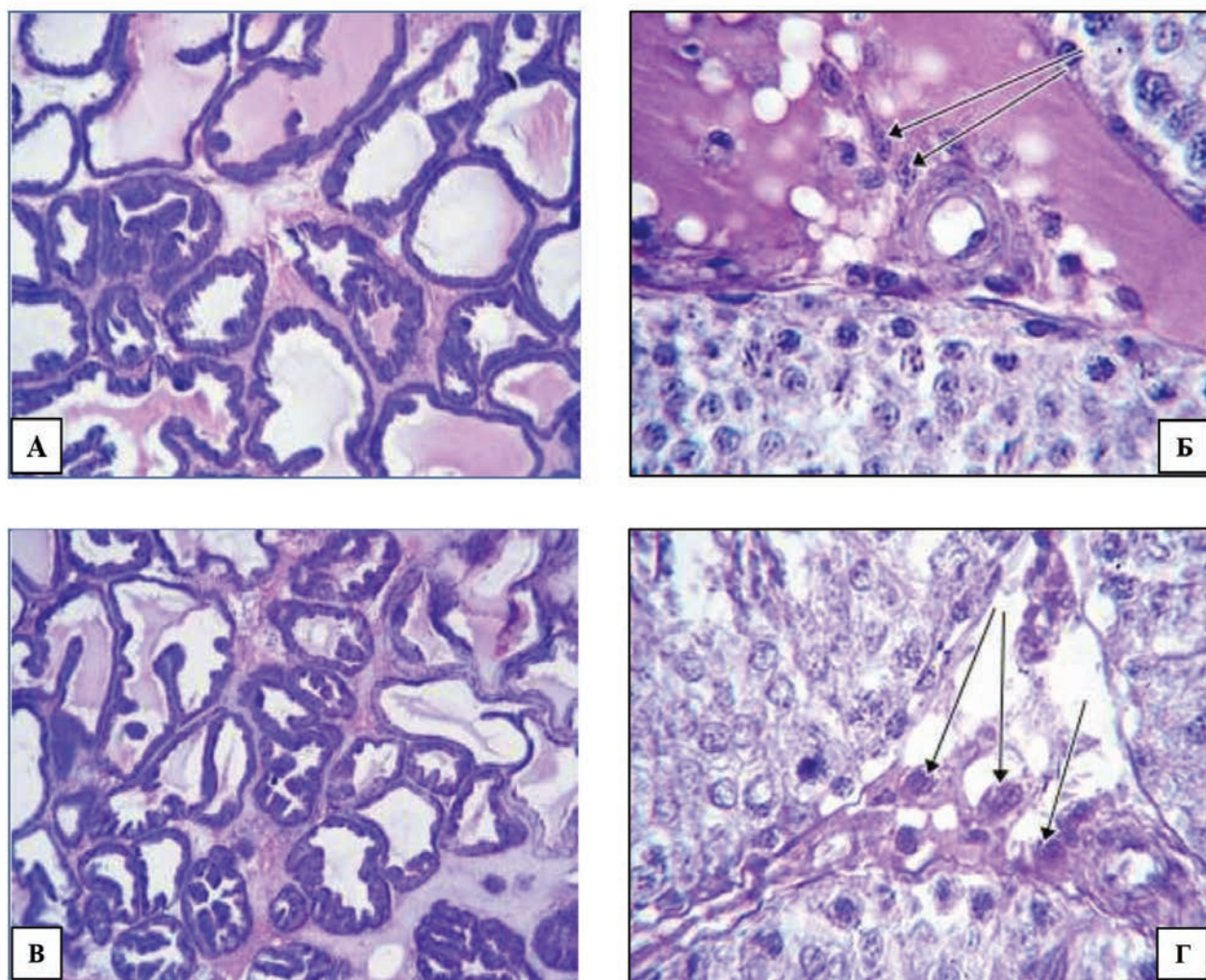


Рис. 2. Мікрофотографії препаратів вентральної простати (А, В) і сім'яників (Б, Г) дорослих щурів (6 міс.): А, Б — контрольної групи; В, Г — які зазнали пренатального впливу ДБФ у дозі 100 мг/кг; стрілками показано клітини Лейдіга; гематоксилін-еозин; А, В $\times 100$; Б, Г $\times 400$.

додаткових статевих залоз була вірогідно нижчою (в 1,7-2 рази) порівняно з показником контрольних тварин такого ж віку, також вірогідно зменшувалася маса придатків сім'яників (рис. 1). У ВП цих тварин збільшувалася кількість десквамованих епітеліальних клітин у просвітах ацинусів і ТБ і лейкоцитів у сполучній тканині (рис. 4-Б). Секреторна активність залози була нижчою, ніж у контролі. Порушення сперматогенезу в сім'яниках цих тварин проявлялися сильніше — збільшувалася кількість сім'яних каналців із частковою відсутністю сперматогенних клітин на базальній мембрані (рис. 4-Е) та нижчою висотою сперматогенного епітелію. Кількість мікролейдігом в інтерстиціальному просторі збільшувалася удвічі (4-7 мікролейдігом в дослідній групі проти 1-3 у контролі, рис. 4-Г, Е). Кількість

сперматозоїдів в епідидимісах старіючих дослідних щурів знижувалась у середньому на 27,5% ($p < 0,05$), а концентрація Т у плазмі крові — у 2,4 рази порівняно з контролем відповідного віку (рис. 3).

Питання про вплив фталатів на репродуктивну систему під час критичного вікна маскулізації чоловічих плодів самців щурів залишається досить суперечливим. Антиандрогенну дію фталатів на плоди чоловічої статі відзначають переважна більшість дослідників, але стосовно транзитності спричинених ними порушень думки не є одностайними. В одних працях відзначається погіршення чоловічих репродуктивних параметрів [11, 12], в інших — відсутність змін стероїдо- та сперматогенезу в гонадах статевозрілих самців, що зазнали пренатального впливу ДБФ [13], або навіть підвищення рів-

Оригінальні дослідження

ня Т у крові [14]. В останній праці, як і в даному дослідженні, автори не спостерігали зміни маси простати на тлі вдвічі підвищеного рівня Т у статевозрілих самців. Такі ж розбіжності відзначено й на тлі застосування різних доз ди(2-етилгексил)фталату протягом вагітності та

лактації [15]. Проте відомо, що простата є класичним органом-мішенню для дії андрогенів. У препубертатний період індивідуального розвитку передміхурова залоза реагує на андрогени збільшенням маси, проліферацією ацинарного епітелію. Після набуття статевої зрілості андро-

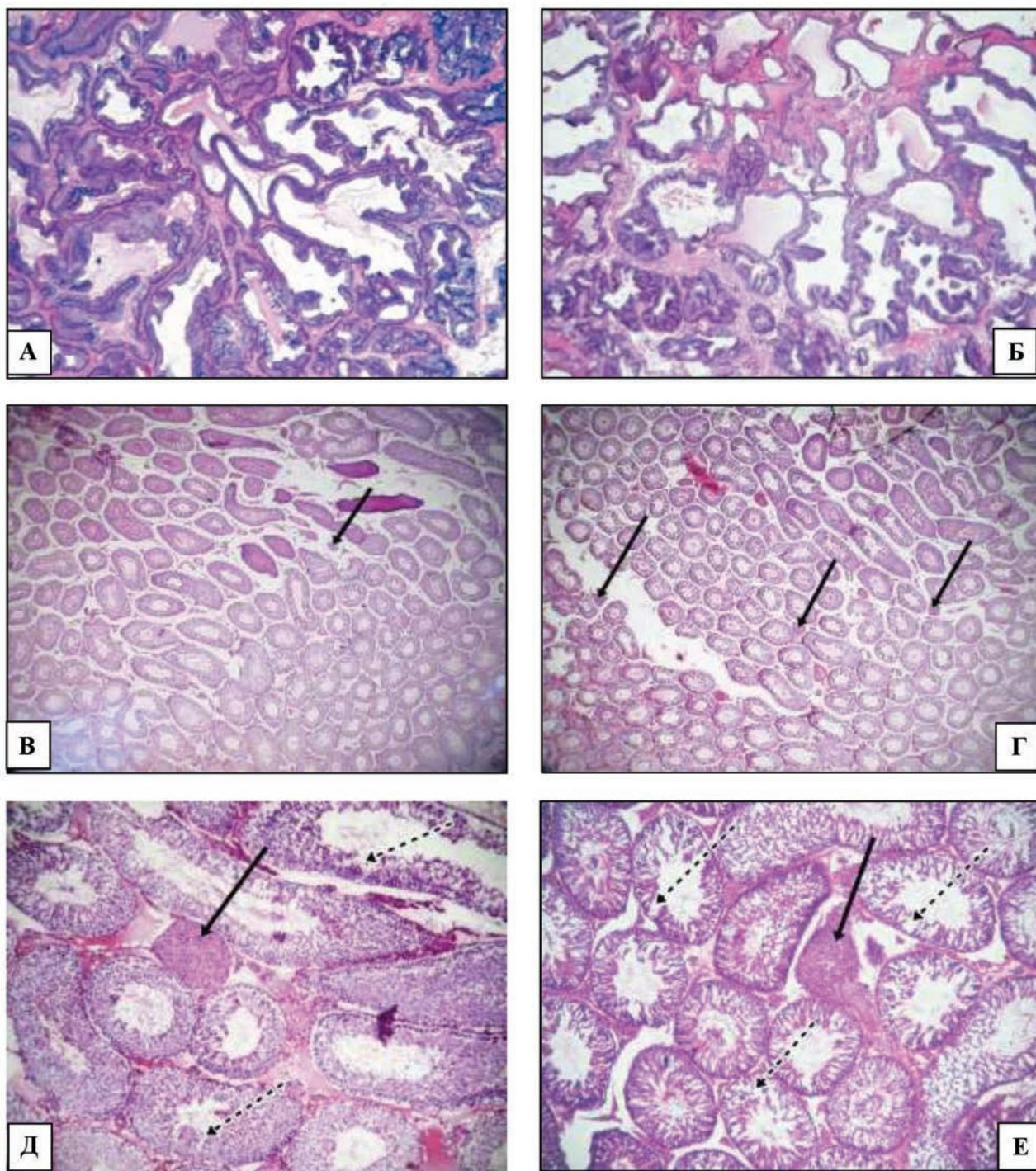


Рис. 4. Мікрофотографії препаратів вентральної простати (А, Б) і сім'яників (В-Е) старіючих щурів (18 міс.): А, В, Д — контрольної групи; Б, Г, Е — які зазнали пренатального впливу ДБФ у дозі 100 мг/кг; суцільними стрілками показано мікролейдігоми, пунктирними — відсутність сперматогенного епітелію на базальній мембрані; гематоксилін-еозин; А, Б $\times 100$; В, Г $\times 40$, Д, Е $\times 200$.

гени є необхідними для підтримання її структури та секреторної функції. Механізм часткової втрати чутливості простатоцитів до андрогенів наразі не з'ясовано. Можливо, він реалізується шляхом зменшення кількості рецепторів андрогенів, певним підтвердженням чого можуть бути праці про аналогічні зміни в інших органах або за інших умов експерименту [16, 17], або змінами метаболізму Т [18].

Із високим рівнем Т у молодих дорослих тварин у даному дослідженні корелював і підвищений вміст сперматозоїдів в епідидимісах. Такі зміни, крім андрогенної стимуляції, знаходять підтвердження і в праці Ма Т. і співавт., які показали, що попри пригнічення проліферації та посилення апоптозу в сім'яних каналцях за умов внутрішньоутробної експозиції до ДБФ у дозах 50 мг/кг і 250 мг/кг у чоловічого потомства на ранніх етапах розвитку, після настання статевої зрілості баланс між проліферацією клітин та апоптозом поступово відновлюється [19]. Про це свідчило значне зростання співвідношення білків-регуляторів апоптозу Bcl-2/Bax та активація MAPK/ERK сигнального шляху в гонадах статевозрілих пренатально експонованих до ДБФ самців щурів порівняно з препубертатними.

Посилення вікових інволютивних змін репродуктивної системи відзначено й після пренатальної експозиції до ди(2-етилгексил)фталату [20]. Цікаво, що в цьому дослідженні жодна з тварин, які зазнали внутрішньоутробної дії найнижчої дози ди(2-етилгексил)фталату (20 мкг/кг), не дожила до кінця експерименту. Це свідчить про потенційну небезпеку навіть низьких доз ендокринних дизрапторів. Як і в даному дослідженні, автори виявили значне зниження вмісту циркулюючого Т і сперматозоїдів у старіючих самців, що супроводжувалось посиленням апоптозу клітин гермінативного епітелію в гонадах.

Про наявність аденом із клітин Лейдіга в сім'яниках 18-місячних щурів Вістар повідомляли й Barlow N.J. і співавт., проте в цій праці групи контролю і ДБФ різнилися не кількістю, а розміром аденом [21].

Відповідно до літературних джерел і на тлі застосування фталатів, і в процесі старіння в клітинах Лейдіга зростає продукція активних форм кисню, які пошкоджують ключові компоненти стероїдогенезу [22]. Імовірно, в старіючих тварин дослідної групи мав місце адитивний ефект

ДБФ і вікового чинника стосовно посилення оксидативного стресу, який проявляється в прискореному старінні репродуктивної системи.

Висновок

Гіперандрогенний стан у молодих самців щурів, які зазнали пренатального впливу низьких доз ДБФ протягом критичного періоду статевої диференціації мозку, характеризується морфологічними ознаками функціональної активації клітин Лейдіга. У старіючих піддослідних щурів відбувається передчасна інволюція гормональної та генеративної функцій гонад.

Список використаної літератури

1. Welsh M, Suzuki H, Yamada G. The masculinization programming window. *Endocr Dev.* 2014 Sep;27:17-27.
2. Van den Driesche S, Kolovos P, Platts S, Drake AJ, Sharpe RM. Interrelationship between testicular dysgenesis and Leydig cell function in the masculinization programming window in the rat. *PLoS One.* 2012 Jan;7(1):e30111.
3. Sampson N, Untergasser G, Plas E, Berger P. The ageing male reproductive tract. *J Pathol.* 2007 Jan;211(2):206-18.
4. Sedha S, Kumar S, Shukla S. Role of oxidative stress in male reproductive dysfunctions with reference to phthalate compounds. *Urol J.* 2015 Nov;12(5):2304-16.
5. Barakat R, Seymore T, Lin PP, Park CJ, Ko CJ. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts testicular steroidogenesis in adult male mice. *Environ Res.* 2019 May;172:194-201.
6. Kolatorova L, Vitku J, Vavrou A, Hampl R, Adamcova K, Simkova M, et al. Phthalate metabolites in maternal and cord plasma and their relations to other selected endocrine disruptors and steroids. *Physiol Res.* 2018 Nov;67(3):S473-87.
7. Sekaran S, Jagadeesan A. In utero exposure to phthalate downregulates critical genes in Leydig cells of F1 male progeny. *J Cell Biochem.* 2015 Jul;116(7):1466-77.
8. Коренева ЕМ, Карпенко НА, Казак ВА. Экзогенные факторы гипфертильности. Компоненты пластмасс – фталаты. *Репродуктивная эндокринология.* 2011;2:62-8. (Koreneva EM, Karpenko NA, Kazak VA. Exogenous factors of hypofertility. Components of plastics – phthalates. *Reproduktyvnaya endokrynolohiya.* 2011;2:62-8.)
9. Rattan S, Brehm E, Gao L, Flaws JA. Di(2-Ethylhexyl) phthalate exposure during prenatal development causes adverse transgenerational effects on female fertility in mice. *Toxicol Sci.* 2018 Jun;163(2):420-9.
10. Резніков ОГ, Сачинська ОВ, Лимарева АА, Фалюш ОА, Перчик ІГ. Гіперсексуальна поведінка та гіперандрогенізм у самців щурів F1, спричинені введенням дібутилфталату вагітним самцям. *Фізіол журн.* 2017;63(5):13-9. (Reznikov AG, Sachynska OV, Limareva AA, Falyush OA, Perchik IG. Hypersexual behavior and hyperandrogenism in F1 male rats caused by dibutylphthalate treatment of pregnant females. *Fiziolohichnyy zhurnal.* 2017;63(5):13-9.)
11. Ahmad R, Gautam AK, Verma Y, Sedha S, Kumar S. Effects of in utero di-butyl phthalate and butylbenzyl phthalate exposure on offspring development and male reproduction of rat. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014 Feb;21(4):3156-65.
12. Motohashi M, Wempe MF, Mutou T, Okayama Y, Kansaku N, Takahashi H, et al. In utero-exposed di(n-butyl) phthalate induce dose dependent, age-related changes of morphology and testosterone-biosynthesis enzymes/associated proteins of Leydig cell mitochondria in rats. *J Toxicol Sci.* 2016 Apr;41(2):195-206.
13. Scarano WR, Toledo FC, Guerra MT, Pinheiro PF, Domeniconi RF, Felisbino SL, et al. Functional and morphological reproductive aspects in male rats exposed to di-n-butyl phthalate (DBP) in utero and during lactation. *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73(13-14):972-84.

Оригінальні дослідження

14. Drake AJ, Van den Driesche S, Scott HM, Hutchison GR, Seckl JR, Sharpe RM. Glucocorticoids amplify dibutyl phthalate-induced disruption of testosterone production and male reproductive development. *Endocrinology*. 2009 Nov;150(11):5055-64.
15. Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Gericke C, Grote K, Golombiewski A, et al. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicol*. 2006 Nov;228(1):85-97.
16. Wakui S, Shirai M, Motohashi M, Mutou T, Oyama N, Wempe MF, et al. Effects of in utero exposure to di(n-butyl) phthalate for estrogen receptors α , β , and androgen receptor of Leydig cell on rats. *Toxicol Pathol*. 2014 Jul;42(5):877-87.
17. De Mello Santos T, Da Silveira LTR, Rinaldi JC, Scarano WR, Domeniconi RF. Alterations in prostate morphogenesis in male rat offspring after maternal exposure to Di-n-butyl-phthalate (DBP). *Reprod Toxicol*. 2017 Apr;69:254-64.
18. Kim TS, Jung KK, Kim SS, Kang IH, Baek JH, Nam HS, et al. Effects of in utero exposure to DI(n-Butyl) phthalate on development of male reproductive tracts in Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(21-22):1544-59.
19. Ma T, Yin X, Han R, Ding J, Zhang H, Han X, et al. Effects of in utero exposure to di-n-butyl phthalate on testicular development in rat. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct;14(10):1284.
20. Barakat R, Lin PP, Rattan S, Brehm E, Canisso IF, Abosalum ME, et al. Prenatal exposure to DEHP induces premature reproductive senescence in male mice. *Toxicol Sci*. 2017 Mar;156(1):96-108.
21. Barlow NJ, McIntyre BS, Foster PM. Male reproductive tract lesions at 6, 12, and 18 months of age following in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Pathol*. 2004 Jan-Feb;32(1):79-90.
22. Wang Y, Chen F, Ye L, Zirkin B, Chen H. Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors. *Reproduction*. 2017 Oct;154(4): R111-R122.

(Надійшла до редакції 12.11.2019 р.)

Пренатальное применение пороговой дозы эндокринного дизраптора дибутилфталата вызывает преждевременную возрастную инволюцию органов репродуктивной системы самцов крыс

А.Г. Резников, О.В. Сачинская, О.А. Фалюш

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

Резюме. Цель — выявить морфологические корреляты гиперандрогенного состояния молодых половозрелых самцов крыс, матерям которых вводили дибутилфталат в пороговой дозе в течение последней недели беременности, а также исследовать морфофункциональное состояние органов репродуктивной системы этих животных при старении. **Материал и методы.** Дибутилфталат вводили самкам крыс Вистар перорально в ежедневной дозе 100 мг/кг м.т. в течение 15-21-го дней беременности. У 6- и 18-месячных потомков мужского пола определяли массу и гистологическое строение органов репродуктивной системы, количество сперматозоидов в эпидидимисах и содержание тестостерона в плазме крови. **Результаты.** У 6-месячных животных опытной группы масса органов половой системы и гистологическое строение простаты и сперматогенного эпителия семенников не отличались от контроля. Морфологические признаки клеток Лейдига в семенниках этих животных свидетельствовали об их функциональном напряжении, которое коррелировало с повышенным в два раза уровнем тестостерона. В то же время у 18-месячных опытных животных по сравнению с контролем соответствующего возраста масса добавоч-

ных половых желез, эпидидимисов и количество сперматозоидов достоверно уменьшались, более чем двукратное снижение содержания тестостерона было на грани достоверности. Морфологическое строение простаты и семенников свидетельствовало об усилении возрастных инволютивных изменений этих органов, количество микролейдигом в интерстициальном пространстве увеличивалась вдвое. **Вывод.** Гиперандрогенное состояние у молодых самцов крыс, подвергшихся пренатальному воздействию низких доз ДБФ в течение критического периода половой дифференциации мозга, характеризуется морфологическими признаками функциональной активации клеток Лейдига. У стареющих подопытных крыс происходит преждевременная инволюция гормональной и генеративной функций гонад.

Ключевые слова: дибутилфталат, пренатальное действие, репродуктивная система, тестостерон, семенники, старение, крысы.

Prenatal application of threshold dose of endocrine disruptor dibutylphthalate causes preterm age involution of the organs of the rat reproductive system

A.G. Reznikov, O.V. Sachynska, O.A. Faliush

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

Abstract. The purpose. To reveal morphological correlates of the hyperandrogenic condition of young mature male rats whose mothers were exposed to the threshold dose of dibutylphthalate during the last week of pregnancy, as well as to investigate the morpho-functional state of the reproductive organs of these animals over aging. **Material and methods.** Dibutylphthalate was administered to Wistar female rats intragastrically at a daily dose of 100 mg/kg b.w. during the 15th-21st days of pregnancy. In 6- and 18-month-old male offsprings, the weight and histology of the reproductive organs, the number of spermatozoa in the epididymis and the blood plasma testosterone level were studied. **Results.** In 6-month-old animals of the experimental group, the weights of the reproductive organs and the histology of the prostate and spermatogenic layer of testes did not differ from the control. Morphological features of Leydig cells in the testes of those animals demonstrated functional activation that correlated with a two-fold increase of testosterone level. Instead, in 18-month-old experimental animals, the weights of the accessory sex glands, epididymis and the number of spermatozoa significantly reduced compared with the control of corresponding age. More than two-fold decrease in testosterone level was very close to statistical significance. Morphology of the ventral prostate and testes showed acceleration of age-related involutional changes in these organs. The number of Leydig cell microadenomas in the interstitial space of the testes increased twice. **Conclusion.** Hyperandrogenic status in young male rats have been exposed to prenatal low dose DBP during the critical period of sexual brain differentiation is characterized by morphological features of functional activation of Leydig cells. In aging experimental rats, premature involution of the hormonal and generative functions of the gonads occurs.

Keywords: dibutylphthalate, prenatal effect, reproductive system, testosterone, testes, aging, rat.



Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі наукового симпозиуму з міжнародною участю – **XXII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Профілактична гастроентерологія і дієтологія з позицій доказової медицини»**, який відбудеться **2 – 3 квітня 2020 р.** в м. Києві. Початок о 09:00

4 квітня буде проведено **тренінг** в симуляційному класі НМАПО імені П.Л. Шупика.

Продовжить роботу секція з ендоскопії, секція «Академія здорового харчування».

У роботі симпозиуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Більшість доповідей присвячено проблемним питанням та не містять рекламної інформації.

Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, член-кор. НАМН України, професор **Н.В.Харченко**.

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Актова зала.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

Слухачі отримають сертифікат з післядипломної освіти.

Телефон для довідок: (044)432-04-73

Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Online реєстрація <https://gastroukr.org>

Реєстрація перед початком заходу 02 квітня з 8:00

Організаційний комітет

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.346

Українсько-Американський проект дослідження наслідків опромінення in utero внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: огляд наукових публікацій

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

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

² ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

Резюме. З метою отримання науково обґрунтованих даних щодо медичних наслідків Чорнобильської катастрофи в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» сумісно з Національним інститутом раку (США) з 2003 року виконується програма «Дослідження наслідків опромінення у внутрішньоутробному стані (In Utero) внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС» (Проект In Utero). Метою цих досліджень є епідеміологічний аналіз і встановлення зв'язку між індивідуальною дозою опромінення щитоподібної залози (ЩЗ) плода та захворюваністю на патологію ЩЗ дітей і підлітків, які пренатально зазнали дії радіоактивного йоду, а також оцінка впливу чинників ризику (опромінення та йодна забезпеченість матері) на перебіг і результати вагітності, на ріст і розвиток потомства. Очікуваним результатом буде науково обґрунтована інформація про медичні наслідки пренатального опромінення, порівняльна оцінка ефекту екологічного відносно лікувального опромінення in utero, на підставі якої можна прогнозувати ризики та розробляти відповідні методичні рекомендації та яку можна буде використовувати в майбутньому в надзвичайних ситуаціях. **Мета** — бібліографічний огляд наукових публікацій за результатами виконання Проекту. **Результати.** У 2 публікаціях вказано мету та задачі Проекту, описано принципи формування когорти, дизайн дослідження, процедуру обстеження членів когорти, створення бази даних Проекту, наведено результати першого скринінгового обстеження, а також попередньої оцінки ризику розвитку новоутворень ЩЗ. У першій статті на підставі результатів двох стандартизованих скринінгових обстежень створеної когорти пренатально опромінених осіб наведено розрахунки ризику раку та доброякісних вузлів ЩЗ, проаналізовано радіаційний ризик за розміром пухлин, описано методи оцінки внутрішньоутробної та неонатальної доз йоду-131 на ЩЗ та запропоновано за-

* 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

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

гальну схему розрахунку внутрішньоутробних доз для осіб із радіаційно забруднених територій та осіб із територій порівняння. У другій викладено результати аналізу антропометричних даних із використанням багатоваріантних лінійних регресійних моделей, які вказують на суттєву модифікацію залежності маси та індексу маси тіла від дози за наявності/відсутності захворювання ЩЗ. Одна публікація стосується ретроспективного аналізу відповідної медичної документації та моделювання за допомогою лінійної регресії співвідношення дози з неонатальною антропометрією та тривалістю гестації. **Висновок.** В опублікованих працях наведено результати довгострокового клініко-епідеміологічного когортного дослідження осіб, які зазнали опромінення in utero внаслідок аварії на ЧАЕС. Тривале спостереження за членами когорти дозволяє провести науково обґрунтовану оцінку медичних наслідків пренатального опромінення.

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

Аварія на Чорнобильській атомній електростанції 1986 року залишається найбільшою в історії атомної індустрії. Домінуючим чинником внутрішнього опромінення в початкові терміни після аварії на ЧАЕС були радіоактивні ізотопи йоду, насамперед I-131. Це призвело до значного опромінення щитоподібної залози (ЩЗ) багатьох мільйонів людей, у тому числі дітей і підлітків. Ситуацію було ускладнено істотним йододефіцитом на більшості радіаційно забруднених територій, що зумовило інтенсивніше накопичення радіоїоду в ЩЗ мешканців цих територій.

Починаючи з 1990 року відзначено значний ріст захворюваності на рак ЩЗ (РЩЗ) серед населення України, опроміненого в дитячому та підлітковому віці. За період із 1986 р. по 2014 р. 10 364 випадки РЩЗ зареєстровано в Україні у віковій групі осіб, які народилися між 1968 і 1986 роками. Важливо відзначити, що й протягом останніх років (2014-2018) число випадків РЩЗ у цій групі зростає, а захворюваність на РЩЗ у п'яти північних областях України, що зазнали найбільшого впливу наслідків Чорнобильської аварії, значно перевищує захворюваність у решті регіонів України.

З 1998 року на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в співробітництві з Національним інститутом раку (США) виконується науковий епідеміологічний проект із виявлення раку та інших захворювань ЩЗ у дитячого населення (0-18 років на момент аварії) найбільш постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС районів Київської, Чернігівської

та Житомирської областей України. Результатами дослідження доведено, що ризик РЩЗ значно підвищується (2-5-кратно) залежно від дози опромінення I-131.

Для детального вивчення медичних наслідків впливу іонізуючого опромінення ЩЗ під час аварії на ЧАЕС проводяться широко-масштабні дослідження, а їх результати публікуються в провідних наукових журналах. Проте епідеміологічних даних про наслідки для здоров'я внутрішньоутробного впливу радіоїоду бракує. Так, аналіз публікацій в електронно-пошуковій системі PubMed, розроблений Національною медичною бібліотекою США (National Library of Medicine), дав лише 75 записів під ключові слова «Chernobyl/Chornobyl» та «In Utero» станом на 01.07.2019 року.

Зокрема, аналіз РЩЗ на всій території України в період із 1986 по 1997 рік нараховував чотири внутрішньоутробних випадки серед 348 дітей віком від 0 до 4 років на момент аварії на ЧАЕС [19]. Водночас серед 400 суб'єктів, які живуть у зоні ядерних випробувань у штаті Юта (США) та зазнали опромінення низькими дозами I-131 in utero, через тридцять років не було виявлено випадків доброякісної або злоякісної неоплазії ЩЗ [11].

Дослідження тиреоїдної патології серед дітей і підлітків, які зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, показало, що ризик розвитку РЩЗ зростає після опромінення I-131 [4]. Найбільше підвищення спостерігається серед осіб, які зазнали впливу в юному віці (0-4 роки), що пов'язують із висо-

Огляди

ким вживанням контамінованого I-131 молока, збільшенням абсорбованої дози за рахунок невеликого об'єму ЩЗ, активною проліферацією тиреоцитів. Водночас ризик розвитку захворювань ЩЗ для осіб, опромінених пренатально, вивчено мало, хоча цей період вважається надто радіочутливим [20]. ЩЗ плода починає розвиватися на 3-му тижні вагітності та стає функціонально активною на 10-12-му тижнях, коли вона швидко накопичує йод, що проникає з крові матері крізь фетоплацентарний бар'єр. До кінця вагітності концентрація радіоактивного йоду в плода може бути суттєво вищою, ніж у матері. Доза опромінення ЩЗ плода радіоїодом також залежить від терміну вагітності. Для даного типу опромінення дози є мінімальними на початку вагітності та максимальними – в третьому триместрі.

З огляду на це 2003 року було започатковано спільний Українсько-Американський проект In Utero (далі – Проект), який передбачав обстеження пар «мати-дитина», в яких матір на момент аварії на ЧАЕС постійно мешкала або тимчасово перебувала в Житомирській, Київській і Чернігівській областях і була вагітною на цей час або в період до 30 червня 1986 року, коли ще було присутнє випадіння радіоїоду.

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

Проект передбачає проведення дослідження стану ЩЗ в осіб, опромінених внутрішньоутробно внаслідок аварії на ЧАЕС, виявлення та верифікацію тиреоїдної патології та оцінку дози радіоїоду на ЩЗ плода. Остаточною метою Проекту є епідеміологічний аналіз і визначення статистично обґрунтованого зв'язку певної дози радіоактивного йоду, отриманого матір'ю під час її вагітності на момент аварії на ЧАЕС, і реалізованого ефекту впливу радіоїо-

ду на захворюваність на патологію ЩЗ у дитини, народженої внаслідок тієї вагітності.

З жовтня 2002 р. велася робота з ідентифікації та визначення місця перебування жінок, вагітних на момент аварії на ЧАЕС, які мешкали в найбільш постраждалих районах Київської, Чернігівської та Житомирської областей і щодо яких були дані прямих тиреоїдних вимірювань активності радіоактивного йоду. З інформаційно-дозиметричних баз ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» було отримано записи про 1411 матерів, які: а) були вагітними в певний момент протягом періоду від 26 квітня 1986 року до 30 червня 1986 року, оскільки дія радіоїоду відбувалася впродовж 2 місяців після аварії на ЧАЕС; б) 1986 року постійно мешкали або тимчасово перебували на радіаційно забруднених (рівень забруднення ґрунту цезієм-137 >37 кБк/м²) територіях Житомирської, Київської та Чернігівської областей; в) яким у перші тижні після аварії було проведено радіометрію ЩЗ; г) які народили живу дитину.

Аби збільшити статистичну потужність дослідження, було отримано записи про 1766 матерів, які відповідали тим самим критеріям відбору, але яким не проводили радіометрію ЩЗ. Натомість ці особи мешкали в радіаційно забруднених населених пунктах, як і матері з виміряною радіоактивністю в ЩЗ, що дозволило опосередковано провести оцінки поглинутих доз на ЩЗ. Загалом було складено список із 3177 записів пар «мати-дитина» з радіаційно забруднених територій.

Для створення групи порівняння місцеві медичні заклади надали записи про 1865 матерів, які були вагітними в ті ж самі терміни, що й опромінена група, та 1986 року постійно мешкали або тимчасово перебували на чистих або мінімально забруднених (рівень забруднення ґрунту цезієм-137 ≤37 кБк/м²) територіях Житомирської, Київської та Чернігівської областей і яким не було проведено радіометрію ЩЗ.

Отже, в результаті всіх відборів було сформовано первинну когорту потенційних учасників Проекту з 5042 осіб. Проте в подальшому 1997 записів (1359 із радіаційно забруднених територій і 638 із територій порівняння) було

визнано непридатними через відсутність поштової адреси жінок (вочевидь, через їх виїзд із радіаційно забруднених територій та зміну місця постійного мешкання), помилкову інформацію про вагітність або народження мертвої дитини. Ще 458 осіб не взяли участі в обстеженні з інших причин.

На початку 2003 року проведено пілотну фазу Проекту, в ході якої було запрошено 100 таких жінок. Разом із жінками на медичне обстеження ЩЗ запрошували їхніх дітей, які народилися внаслідок тієї вагітності, тобто були опромінені *in utero*. Зі 100 запрошених жінок 17 не відповідали критеріям дослідження, а 72 пари матерів і дітей пройшли скринінг. Після аналізу результатів пілотного проекту і внесення змін у Протокол та Операційне керівництво Проекту з липня 2003 року розпочато повномасштабний проект *In Utero*.

Згідно з протоколом Проекту всі діти — члени когорти — проходили обстеження співробітниками стаціонарної бригади на базі Інституту або виїзних бригад за місцем мешкання (в лікарнях, поліклініках, амбулаторіях або фельдшерсько-акушерських пунктах). Перед початком обстеження кожному членові когорти детально пояснили мету та завдання Проекту, а також отримали від нього письмову інформовану згоду на участь у Проекті.

Процедура скринінгу пар «мати/дитина» включала: для матерів — інтерв'ювання та заповнення серії структурованих опитувальників про особисту та родинну історію хвороби, а також історію мешкання і раціону, що стосуються оцінки дози опромінення ЩЗ; для дітей — огляд ендокринологом, ультразвукове обстеження ЩЗ, взяття зразка крові для визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, тиреоглобуліну, іонізованого кальцію, антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну, взяття проби сечі для оцінки екскреції йоду. За наявності показань членам когорти проводили тонкогілкову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ і хірургічне лікування з наступним цитологічним і гістологічним дослідженням.

Протягом 45 місяців (із лютого 2003 року по жовтень 2006 року) пройшли перший цикл скринінгу 1498 осіб із радіаційно забруднених територій і 1089 осіб із територій порівняння. Було сформовано когорту ($n=2\ 582$) опроміне-

них *in utero* дітей та їх матерів з індивідуальними оцінками дози I-131 на ЩЗ. Другий цикл скринінгових обстежень когорти Проекту проведено 2012-2015 рр. (44 місяці) згідно із стандартизованим медичним протоколом.

Другий важливий напрямок даного Проекту — визначення ефектів пренатального опромінення радіацією на перебіг і результат вагітності, на ріст і розвиток потомства.

Оскільки випромінювання від медичних, професійних або випадкових джерел є відомим тератогеном, існують рекомендації для вагітних щодо зменшення променевого навантаження та захисту ембріона/плода [8]. Проте визнається важливою оцінка радіаційного ризику від впливу малих доз на вагітних [18], а аварії в Чорнобилі та Фукусімі підтверджують необхідність отримання додаткових даних.

До недавнього часу інформація щодо репродуктивних ефектів внутрішньоутробного опромінення ґрунтувалася переважно на спостереженні осіб, які вижили після атомного бомбардування, в яких відзначалися зниження IQ, зменшення окружності голови та зміни антропометричних показників [1, 3, 5, 10, 12-15, 21]. Натомість ці ефекти пов'язано з гострим гамма-опроміненням відносно високими дозами, а не з типовим тривалим впливом внутрішнього опромінення радіонуклідами внаслідок викидів на АЕС.

Поведено лише одне попереднє, дуже невелике дослідження впливу внутрішнього радіаційного опромінення у внутрішньоутробному стані або ранньому віці [17]. Обстеження дітей, які зазнали впливу радіації під час ядерних випробувань на Маршаллових островах (38 — у ранньому дитинстві та 4 — у внутрішньоутробний період), показали залежність ефекту опромінення від статі. Хлопчики, які зазнали дії радіоактивних випадів у віці до п'яти років (надто у 12-18 місяців), мали меншу статуру та масу тіла, водночас у дівчат таких змін не було.

Після Чорнобильської аварії головна увага приділялася потенційним канцерогенним ефектам I-131 — основного компонента радіоактивних викидів, ізотопу, який накопичується в ЩЗ. Репродуктивні наслідки майже не досліджено. Як достовірні ефекти визначено зниження коефіцієнта народжуваності та збільшення кількості штучних абортів, що

Огляди

пояснюється занепокоєнням і радіофобією матерів. Слід зазначити також, що, крім інших методологічних обмежень, у цих дослідженнях відсутні визначення доз радіації на ембріон/плід. Із метою поповнення наукових даних про наслідки Чорнобильської катастрофи для репродуктивного здоров'я організовано виконання Українсько-Американського проекту «Репродуктивні ефекти опромінення in utero в результаті аварії на Чорнобильській АЕС у йододефіцитних регіонах України».

План досліджень включав пошук медичної документації з місцевих акушерських установ. Дані (термін вагітності, розміри дитини тощо) переносили з документів-першоджерел у спеціально розроблені форми для резюмування, а потім, після кодування — в комп'ютерну базу проекту.

Метою дослідження був аналіз взаємозв'язків між індивідуальною дозою на ЩЗ плода I-131 і кожним з уточнених кінцевих результатів вагітності. На додаток до кумулятивної дози на ЩЗ планувалося розглянути ефект дози за терміном вагітності на момент опромінення. Ще одне завдання — оцінка незалежного та спільного ефектів йодної недостатності матері на досліджувані кінцеві результати, виходячи з екологічних даних про території мешкання матері або відповідних даних, отриманих із медичної документації матері під час вагітності.

Раніше нами було опубліковано огляди наукових публікацій із питань епідеміології, дозиметрії, йодного забезпечення та клінічної патології за результатами виконання Проекту [22, 23].

Предметом цього огляду є інформація про наукові публікації за результатами Українсько-Американського проекту In Utero. За весь період виконання Проекту опубліковано 6 наукових праць із цієї проблематики.

Публікації з дозиметрії

Likhtarov I, Kovgan L, Chepurny M, Ivanova O, Boyko Z, Ratia G, Masiuk S, Gerasymenko V, Drozdovitch V, Berkovski V, Hatch M, Brenner A, Luckyanov N, Voillequé P, Bouville A. Estimation of the thyroid doses for ukrainian children exposed in utero after the chernobyl accident. Health Phys. 2011 Jun;100(6):583-93.

У даній статті описано методи розрахунків дози опромінення ЩЗ у пренатально опроміненіх дітей України — суб'єктів епідеміологічного дослідження. Учасниками були пари «мати-дитина» (2554 матері та їхні 2582 дитини, з яких 28 близнюків), в яких мати була вагітною під час Чорнобильської аварії або протягом 2 місяців після неї, коли I-131 ще був присутній у довкіллі. Серед них 1449 було класифіковано як «опромінені», а група порівняння зі 1088 осіб вважалася «відносно неопроміненою» (рис. 1).

Розрахунки внутрішньоутробної та неонатальної дози на ЩЗ проводили з використанням:

- екологічної моделі розрахунку дози ЩЗ, яка може бути застосованою для всіх українських суб'єктів, незалежно від віку;
- моделі для обчислення дози ЩЗ, отриманої у внутрішньоутробному стані;
- даних особистих інтерв'ю матерів про їх вагітність, а також про історію їх мешкання та дієтичні звички;
- результатів прямих вимірювань радіоактивності ЩЗ матерів суб'єктів когорти або таких вимірювань у жінок, які мешкали в тому самому населеному пункті.

Запропоновано загальну схему оцінки внутрішньоутробних доз для осіб із радіаційно забруднених територій та осіб із територій порівняння (рис. 3). Дози опромінення ЩЗ плода від I-131 розраховували для гестаційного віку за допомогою багатокомпонентної моделі обміну йоду (рис. 2) [2].

Наведено розподіл матерів — учасників Проекту за місцем мешкання, типом поселення (міське або сільське), кількістю переміщень, віком, стадією вагітності, вживанням листових овочів і молочних продуктів.

Встановлено, що індивідуальні дози опромінення in utero ЩЗ плода змінювались від <1 мГр до 3200 мГр, із середнім значенням 72 мГр (було враховано дози на ЩЗ лише від споживання I-131, оскільки внесок зовнішнього або внутрішнього опромінення ЩЗ іншими радіонуклідами становив кілька відсотків дози від I-131). Середні значення доз для опроміненої та неопроміненої груп різнилися більше ніж у 10 разів: 120 мГр і 10 мГр відповідно, хоча 9 дітей в останній групі мали розраховані дози в діапазоні 100-200 мГр.

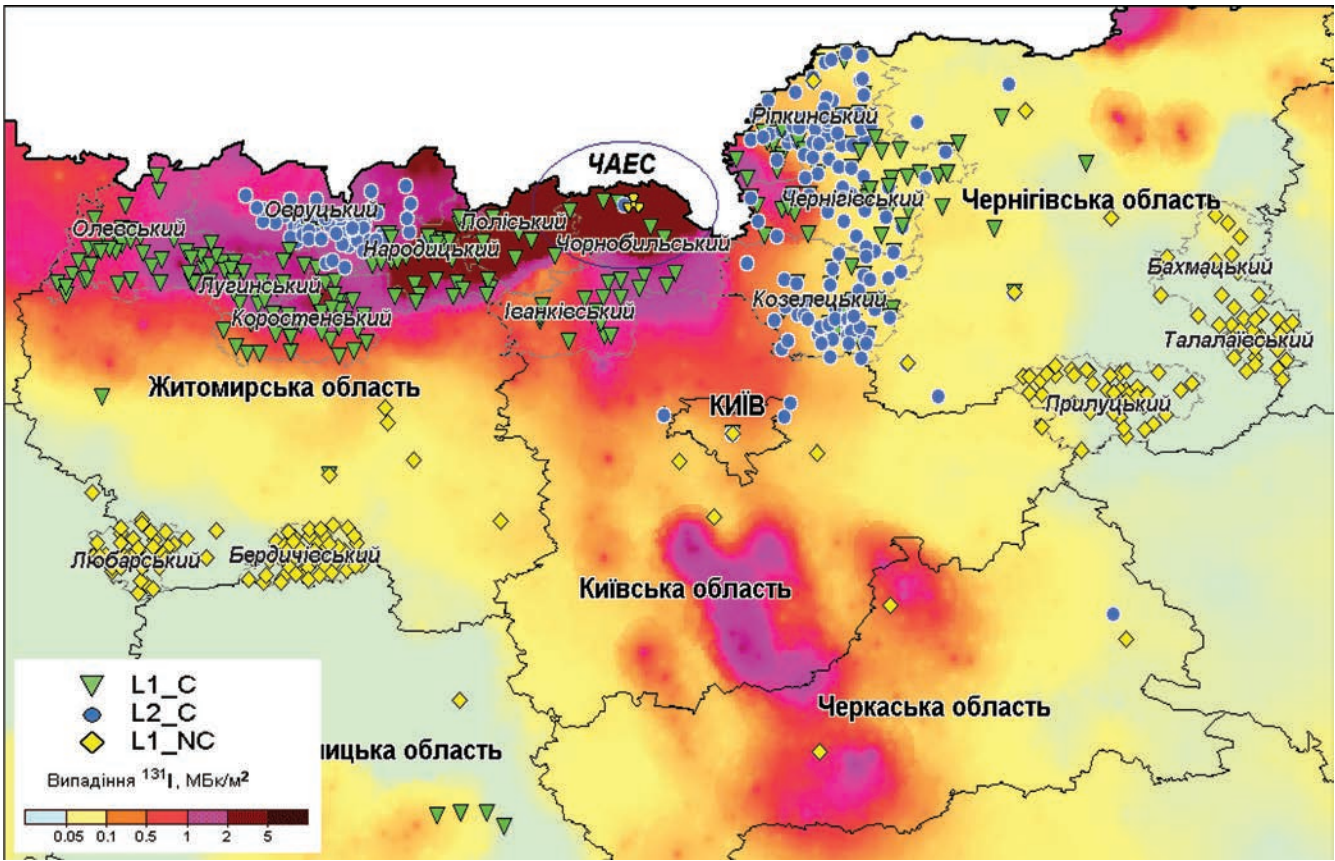


Рис. 1. Території мешкання учасників Проєкту на момент аварії на ЧАЕС.

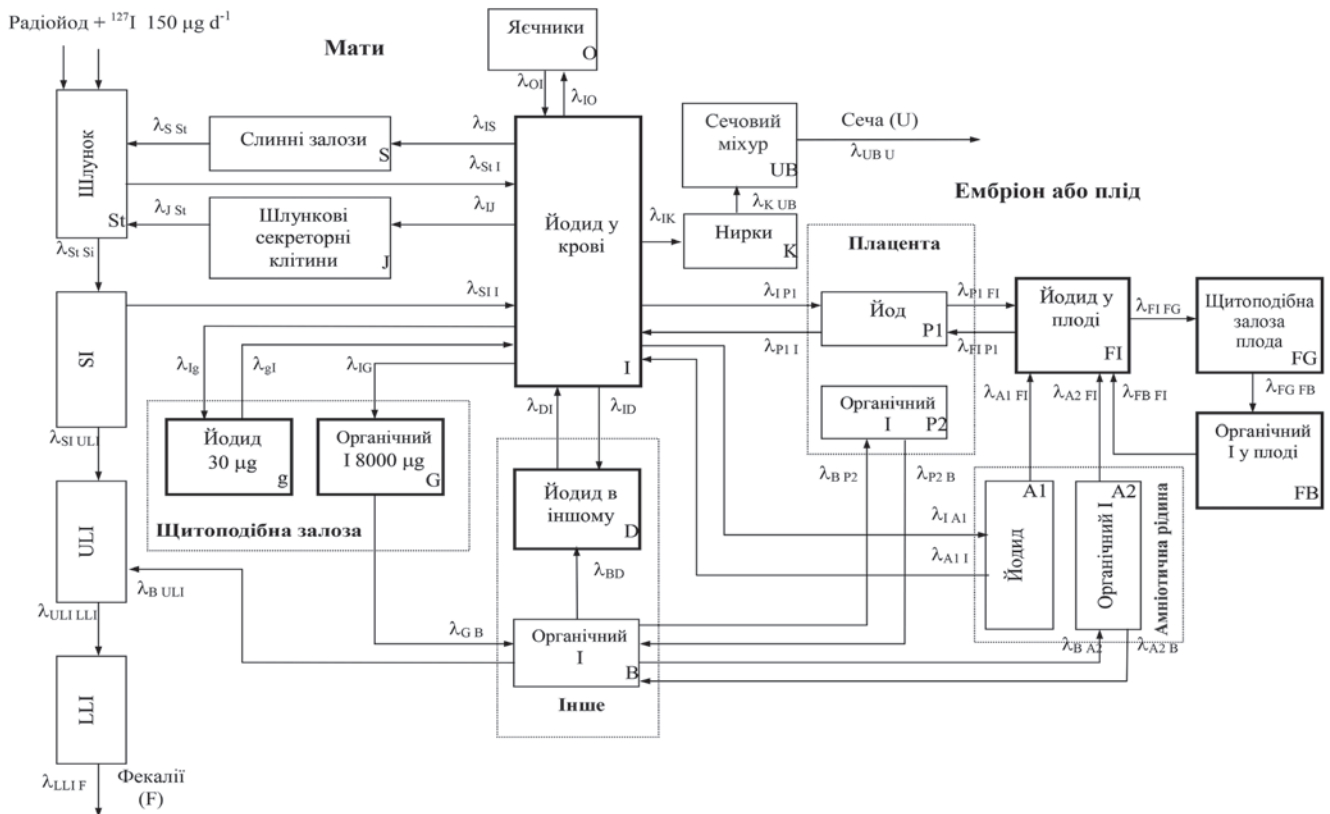


Рис. 2. Багатокомпонентна модель обміну йоду для розрахунку доз опромінення ЩЗ плода в гестаційному віці йодом-131 [2].

Огляди

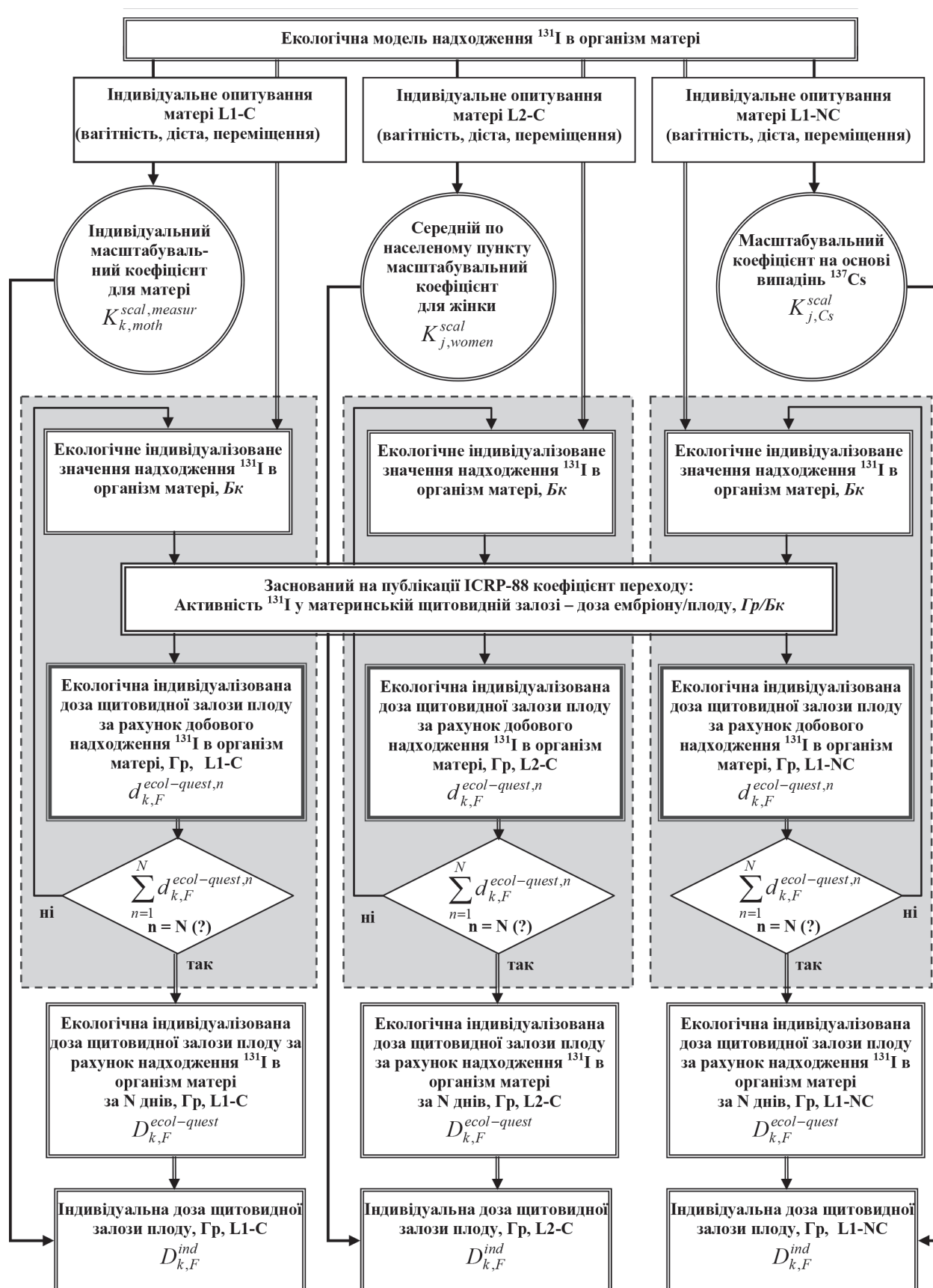


Рис. 3. Загальна схема розрахунку доз опромінення ЩЗ плода йодом-131.

Досліджено залежність дози від гестаційного віку. Найнижчі дози опромінення ЩЗ були в суб'єктів, чий розрахований вік плода на час аварії був менший від 90 днів. Доза, як правило, збільшується з гестаційним віком, але також суттєво залежала від індивідуальних даних матері. Дози опромінення ЩЗ дітей, які зазнали дії радіоїоду протягом останнього триместру вагітності, значно перебільшували дози на ЩЗ своїх матерів.

Для тих дітей, які народилися після аварії та до кінця червня 1986 року, також проведено оцінку дози постнатального опромінення ЩЗ. Близько 7,7% (200) із них отримали дози опромінення ЩЗ після народження, які становили не менше від 10% від їх кумулятивних доз.

Публікації з тиреоїдної патології

Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, Derevyanko A, Kuptsova N, Likhtarev I, Bouville A, Tereshchenko V, Kovgan L, Shpak V, Ostroumova E, Greenebaum E, Zablotska L, Ron E, Tronko M. A screening

study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):899-906.

Описано мету та завдання Проекту, принципи формування когорти та дизайн дослідження (рис. 4).

Протягом 2003-2006 рр. обстежено 2582 пари «мати-дитина» (1494 пари мешкали на забруднених територіях, 1088 – у відносно «чистих» населених пунктах), в яких мати була вагітною на час аварії на ЧАЕС або протягом наступних 2 місяців, коли ще фіксувалося випадіння I-131. Тиреоїдний скринінг суб'єктів, опромінених in utero, проводили відповідно до стандартизованого протоколу, розробленого для Проекту. Обстеження ЩЗ включало пальпацію, ультразвукове та гормональні дослідження, а також, за показаннями, тонкоігольову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ. Крім того, збирали проби сечі для визначення рівня екскреції йоду. За допомогою структурованих опитувальників збирали інформацію від матерів про демографічні показники, іс-

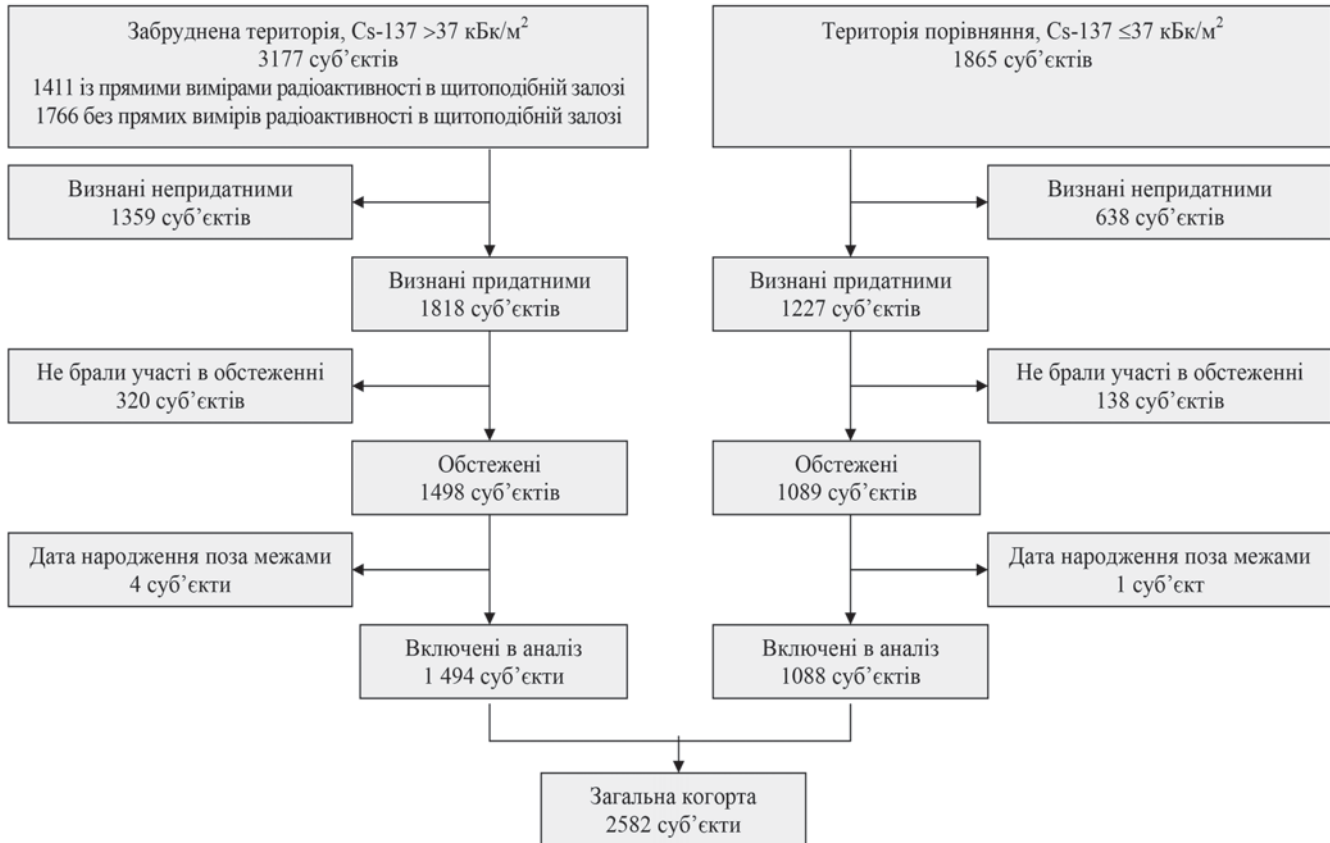


Рис. 4. Етапи формування когорти дослідження.

Огляди

торію хвороби (гестаційний вік дитини на момент народження, рентгенівське опромінення матері під час вагітності, наявність хвороби ЩЗ), а також чинники, що стосуються оцінки дози (історія мешкання, вживання забруднених продуктів і йодна профілактика протягом травня-червня 1986 року).

Індивідуальні кумулятивні дози на ЩЗ in utero оцінювали на підставі активності I-131 у ЩЗ матерів: середня доза становила 72 мГр (діапазон – 0-3230 мГр). Дози були мінімальними на ранній стадії вагітності та максимальними в третьому триместрі. Для кожного триместру середня доза в опроміненій групі перевищувала дозу в групі порівняння більше ніж у 10 разів: 1-й, 2-й і 3-й триместри – 4,7 мГр, 104,2 мГр і 232,2 мГр відповідно (опромінена група) та 0,3 мГр, 7,0 мГр і 19,2 мГр відповідно (група порівняння).

Виявлено сім випадків карциноми ЩЗ (6 папілярних і 1 фолікулярна) та один випадок пухлини клітин Хюртля. У 6 із 7 випадків тиреоїдної карциноми доза на ЩЗ становила від 3,1-453,6 мГр. Усі сім випадків захворювання на РЩЗ виявлено в осіб жіночої статі, які зазнали опромінення в другому або третьому триместрах вагітності. Один випадок пухлини клітин Хюртля діагностовано в чоловіка. Вік хворих на момент встановлення діагнозу становив від 16,5 року до 20,9 року.

Також перед початком першого скринінгу було виявлено по одному випадку фолікулярної карциноми та фолікулярної аденоми ЩЗ (патоморфологічно підтверджених) у членів когорти з радіаційно забруднених територій.

Спостерігали суттєво підвищений, але не вірогідний дозозалежний ризик розвитку тиреоїдної карциноми: EOR/Гр=11,66, p=0,12. Також не було виявлено вірогідного підвищення радіаційного ризику розвитку інших захворювань ЩЗ.

Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Bogdanova T, Shpak V, Bolshova E, Zamotayeva G, Terekhova G, Shelkova E, Klochkova V, Mabuchi K, Tronko M. Thyroid cancer and benign nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jan; (104):41-8.

Для оцінки ризику розвитку злоякісних і доброякісних вузлів ЩЗ в осіб, які зазнали

впливу опромінення в пренатальний період, обстежили ретельно відібрану когорту мешканців України, які були опромінені in utero, з індивідуально оціненими дозами I-131 на ЩЗ (середня доза = 72,6 мГр) і які пройшли два стандартизовані скринінгові обстеження ЩЗ. Грунтуючись на загальній сукупності з 8 випадків, встановлених на 1-му (2003-2006 роки) та 2-му (2012-2015 роки) циклах скринінгу, спостерігали помітно підвищений, проте не значущий, дозозалежний ризик розвитку РЩЗ (EOR/Гр=3,91). На 2-му циклі (n=1786) виявлено виражений, значущий взаємозв'язок між дозою I-131 на ЩЗ і виявленими під час скринінгу великими доброякісними вузлами (≥ 10 мм) (EOR/Гр=4,19, 95% ДІ: 0,68, 11,62; p=0,009), проте ризик невеликих вузлів (< 10 мм) не збільшувався (EOR/Гр=0,34, 95% ДІ –0,67, 2,24; p=0,604). Характер радіаційного ризику за розміром вузлів ЩЗ у когорті in utero подібний до того, що спостерігався в опроміненіх дітей і підлітків, хоча величина ризику від I-131 для великих вузлів ЩЗ була більшою після опромінення внутрішньоутробно. Результати, які стосуються великих вузлів, також узгоджуються з даними обстеження осіб, які зазнали впливу зовнішнього опромінення in utero після атомного бомбардування в Японії.

Публікації з антропометричних ефектів

Neta G, Hatch M, Kitahara CM, Ostroumova E, Bolshova EV, Tereschenko VP, Tronko MD, Brenner AV. In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence. Radiat Res. 2014 Mar;181(3):293-301.

Дослідження серед 2460 членів когорти з використанням багатоваріантних лінійних регресійних моделей не виявило значного зв'язку між дозою I-131, поглинутою ЩЗ у пренатальний період унаслідок аварії на ЧАЕС (середня доза = 72 мГр), і зростом (p=0,29), масою тіла (p=0,14) та індексом маси тіла (p=0,16) у моделях, що різняться за статтю, віком на момент обстеження, типом мешкання (міська/сільська місцевість) і наявністю захворювання ЩЗ, діагностованого під час скринінгу.

Водночас виявлено суттєву модифікацію показника залежності відповідь/доза для маси

та індексу маси тіла за наявності/відсутності захворювання ЩЗ ($p=0,02$ і $p=0,03$ відповідно), але не для інших чинників. В осіб без захворювань ЩЗ ($n=1\ 856$) спостерігали вірогідний зв'язок між дозою I-131 на ЩЗ і більшою масою тіла (210 г на 100 мГр, $p=0,02$) або індексом маси тіла (70 г/м² на 100 мГр, $p=0,02$). В осіб із захворюванням ЩЗ ($n=579$, 67,4% із простим дифузним зобом) не виявлено суттєвого зв'язку між I-131 і масою тіла ($p=0,14$) або індексом маси тіла ($p=0,14$).

Загалом отримані результати не підтверджують гіпотезу про значний вплив внутрішньоутробного опромінення I-131 на показники підліткової антропометрії. Натомість необхідно проведення додаткових досліджень, аби з'ясувати вплив внутрішньоутробного опромінення I-131 у дозі ≥ 500 мГр на збільшення маси тіла, індексу маси тіла, а також для оцінки ролі патології ЩЗ, йододефіциту в минулому, материнських і пренатальних/постнатальних чинників.

Hatch M, Little MP, Brenner AV, Cahoon EK, Tereshchenko V, Chaikovska L, Pasteur I, Likhtarov I, Bouville A, Shpak V, Bolshova O, Zamotayeva G, Grantz K, Sun L, Mabuchi K, Albert P, Tronko M. Neonatal outcomes following exposure in utero to fallout from Chernobyl. Eur J Epidemiol. 2017 Aug;32(12):1075-88.

Для оцінки впливу I-131 на розвиток плода обстежено когорту з 2582 осіб, які були опромінені внутрішньоутробно та мали індивідуальну оцінку дози радіоїоду на ЩЗ, і проведено ретроспективний аналіз даних із відповідної медичної документації акушерських установ. Взаємозв'язок дози опромінення з антропометричними показниками новонароджених і тривалістю гестації моделювали за допомогою лінійної регресії з коригуванням для потенційно мішаних змінних. Виявлено значуще дозозалежне зменшення окружності голови ($-1,0$ см/Гр, $p=0,005$) та окружності грудної клітки ($-0,9$ см/Гр, $p=0,023$), а також подібне, але не вірогідне зменшення неонатальної довжини ($-0,6$ см/Гр, $p=0,169$). Тривалість гестації значно зростала зі збільшенням дози (0,5 тижня/Гр, $p=0,007$). Не виявлено суттєвого ($p>0,1$) ефекту дози на масу тіла на момент народження.

Тронько МД, Пастер ІІ, Замотаєва ГА, Лапікура ОВ, Hatch М, Mabuchi К.

Створення бази даних Українсько-Американського проекту «Репродуктивні ефекти опромінення in utero в результаті аварії на Чорнобильській АЕС у йододефіцитних регіонах України». Endokrynologia. 2018;23(1):16-33. (Tronko MD, Pasteur IP, Zamotayeva GA, Lapikura OV, Hatch M, Mabuchi K. Creation of a database of the Ukrainian-American project «Reproductive effects of in utero exposure to Chornobyl fallout in an iodine deficient regions of Ukraine». Endokrynologia. 2018;23(1):16-33).

Унаслідок аварії на ЧАЕС значна частина населення зазнала негативного впливу. Дані про вплив радіаційного опромінення in utero та йодного дефіциту на перебіг вагітності і пологів, розвиток плода та новонародженого є недостатніми. Описано мету та протокол дослідження, функціональні обов'язки співробітників структурних підрозділів та їх взаємодію, основні етапи збирання й обробки первинної медичної документації, форму реєстрації даних, системи програмно-інформаційного супроводження та контролю якості виконання Проекту.

Під час пілотної фази збирання первинної медичної документації в медичні заклади було передано 425 записів про матерів членів когорти. Архіваріуси 15 медичних закладів знайшли 137 комплектів медичної документації, з яких верифіковано було 76 комплектів (37,1% від загальної кількості). Найвищу ефективність пошуку (43,2%) зафіксовано в Житомирській області.

У результаті ручного пошуку за списком на 142 матері членів когорти в реєстрі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» знайдено 68 записів (47,9% від загальної кількості в списку для пошуку) про вагітність і пологи матерів членів когорти, яких було евакуйовано з радіаційно забруднених територій.

Загалом під час пілотної фази Проекту оброблено, верифіковано та включено в аналітичний масив даних медичну документацію для 144 матерів членів когорти. За розрахунками, загальна кількість первинної медичної документації може становити 1082 комплекти.

Упродовж 2011-2012 років у результаті збирання даних у 21 медичному закладі 16 райо-

Огляди

нів Житомирської, Київської та Чернігівської областей (райони з кількістю матерів учасників Проекту <10 осіб було виключено, що визначило загальний розмір когорти 2565 осіб) отримано первинну медичну документацію для 1178 осіб (45,9% від загальної кількості учасниць дослідження), у тому числі 523 осіб (44,4% від досяжної кількості учасниць дослідження) з радіаційно забруднених районів і 655 осіб (55,6%) із районів порівняння. Для 8 матерів членів когорти з м. Прип'ять, Поліського та Чорнобильського районів Київської області дані отримано з реєстру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Ефективність пошуку в радіаційно забруднених районах становила 35,4%, у районах порівняння – 60,2%, загалом по Проекту – 45,9%. Найвищу ефективність пошуку зафіксовано в Лугинському (97,3%) і Бердичівському (94,2%) районах Житомирської області.

Аналіз 2488 можливих пар записів в електронному реєстрі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» дозволив ідентифікувати 279 записів реєстру, які належать 259 матерям членів когорти. Для 176 осіб із них (6,8% від загальної когорти) дані були єдиним джерелом інформації, оскільки для них була відсутня медична документація в медичних закладах за місцем пологів матерів.

Загалом розгорнуту інформацію про перебіг вагітності, результати пологів і стан здоров'я новонародженого отримано для 1354 матерів членів когорти (52,8% від загальної кількості).

Для 647 осіб (463 особи з радіаційно забруднених районів і 184 особи з районів порівняння) необхідну інформацію отримали з реєстраційних журналів: «Журнал учета приема беременных, рожениц и родильниц» (форма № 002/У), «Журнал записи родов в стационаре» (форма № 010/У) і «Журнал регистрации новорожденных» (форма 102У). Ефективність пошуку допоміжної медичної документації становила 46,6% і була майже однаковою для радіаційно забруднених районів і районів порівняння.

Отже, шляхом збирання й аналізу первинної медичної документації створено базу даних для 2001 пари «мати-дитина», серед яких 58,1% мешкали на радіаційно забруднених

територіях (рівень забруднення ґрунту цезієм-137 >37 кБк/м²), а 41,9% – на території порівняння (рівень забруднення ґрунту цезієм-137 ≤37 кБк/м²).

Аналіз отриманих даних дозволить дослідити ризик виникнення РЩЗ та іншої патології ЩЗ, а також репродуктивні наслідки залежно від дози опромінення I-131 і йодозабезпечення матерів.

Обговорення

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

Після аварії на ЧАЕС розпочато вивчення ефекту радіоактивного йоду на стан здоров'я дітей і підлітків. Проект є одним із перших досліджень, що вивчає наслідки внутрішньотробного опромінення радіоїодом.

Оцінки дози опромінення ЩЗ для всіх членів когорти розраховано за допомогою екологічної моделі на підставі інформації, наданої їхніми матерями під час особистих інтерв'ю. Виявлено основні джерела невизначеності оцінок доз опромінення ЩЗ, проте вони не були кількісними.

За результатами дослідження виявлено підвищений, але не значущий ризик розвитку РЩЗ в осіб, які зазнали опромінення *in utero* внаслідок аварії на ЧАЕС, а також значний вірогідний взаємозв'язок між дозою I-131 на ЩЗ і виявленими під час скринінгу великими доброякісними вузлами (≥10 мм) ЩЗ. Слід зазначити, що показники ризику РЩЗ після пренатального та постнатального опромінення радіоїодом мають великі довірчі інтервали через невелику кількість випадків, а також невизначеність в оцінці доз. Існує значний інтерес до визначення відносної радіочутливості ЩЗ плода порівняно з дітьми, але поки ще бракує даних для встановлення чіткої різниці між пренатальним і раннім постнатальним радіаційним ризиком у людей.

Виявлений дозозалежний взаємозв'язок між опроміненням і великими вузлами ЩЗ кореспондується з результатами обстеження 2668 осіб, які у віці до 10 років зазнали дії гамма-випромінювання внаслідок атомного бомбардування [9], причому встановлено зворотну залежність від віку на момент опромінення.

Дослідження вузлів ЩЗ є одними з небагатьох, в яких розглядаються ефекти внутрішньоутробного опромінення ЩЗ I-131. Їх перевагою є ретельні оцінки як пренатального, так і постнатального опромінення I-131, що дозволило провести детальний аналіз дозової залежності. Усі суб'єкти пройшли ретельне клінічне обстеження на предмет наявності різних захворювань ЩЗ. Для збирання релевантної інформації проводили опитування членів когорти та їх матерів.

Водночас ці дослідження мають і деякі обмеження. Так, індивідуальні оцінки дози I-131 на ЩЗ плода мають багато невизначеностей. Крім цього, кількість випадків РЩЗ була невеликою, що обмежило статистичні можливості проголошувати помірно великі підвищення ступеня ризику як значущі. Цикли скринінгу виконувалися через 17-20 (1-й цикл) і 26-29 (2-й цикл) років після аварії, що не дало можливості оцінити кількість малих вузлів ЩЗ у найближчий до радіаційного впливу період, а також вивчати розвиток вузлів.

Проте результати дослідження української когорти in utero надали корисні дані про ризик доброякісних і злоякісних захворювань ЩЗ після пренатального опромінення I-131.

У когорти осіб, які зазнали впливу радіаційного опромінення in utero внаслідок аварії на ЧАЕС, встановлено зворотні зв'язки між дозою опромінення ЩЗ йодом-131 та окружностями голови і грудної клітки, а також позитивну асоціацію з гестаційним періодом. Окружність голови є важливим показником розвитку мозку [7], який є надто чутливим до радіації на початку вагітності, під час розвитку центральної нервової системи [16]. Механізм впливу пренатального опромінення I-131 на розмір голови не є цілком зрозумілим, але може включати гіпотиреоз у матері або плода в критичні періоди розвитку мозку або втручання в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну вісь, що регулює ріст. Соматотропна вісь є

найбільш уразливою до радіаційного ураження, а дефіцит гормону росту залишається найчастішою ендокринопатією в дітей після променевої терапії [6].

Загалом це дослідження має беззаперечно сильні переваги, оскільки ґрунтується на порівняно великій когорти опромінених пар матір-дитина, для яких проводилася оцінка індивідуальних пренатальних доз I-131 на ЩЗ. Практично вперше досліджено кореляцію антропометричних даних і дози I-131 на ЩЗ плода.

Висновки

1. Ґрунтуючись на результатах двох циклів скринінгу когорти осіб, які зазнали впливу опромінення в пренатальний період, дослідження виявило помітно підвищений, проте не значущий, дозозалежний ризик розвитку раку щитоподібної залози, а також значний і вірогідний взаємозв'язок між дозою I-131 і великими (≥ 10 мм) доброякісними вузлами.
2. Ретроспективний аналіз даних медичної документації виявив дозозалежні зміни антропометричних показників новонароджених і збільшення тривалості гестації після опромінення радіойодом під час вагітності. Водночас не виявлено суттєвого впливу пренатального опромінення радіойодом на показники підліткової антропометрії.
3. Для точніших оцінок необхідно проведення подальшого спостереження когорти Проекту. Нові дані дозволять визначити ризик виникнення раку та іншої патології щитоподібної залози з часом, дослідити інші медичні наслідки пренатального опромінення та з'ясувати роль різних материнських і пренатальних/постнатальних чинників.

Список використаної літератури

1. Belsky JL, Blot WJ. Adult stature in relation to child hood exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health.* 1975 May;65(5):489-94.
2. Berkovski V. Radiation and Thyroid Cancer. World Scientific Publishing; 1999. Radioiodine biokinetics in the mother and fetus. Part 1. Pregnant woman; p. 319-25. Publication No. EUR18552EN of the European Commission.
3. Blot WJ. Growth and development following prenatal and child hood exposure to atomic radiation. *J Radiat Res.* 1975 Sep;16 Suppl:82-8.

Огляди

4. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect.* 2011 Jul;119(7):933-9.
5. Burrow GN, Hamilton HB, Hrubec Z. Study of a dolescents exposed in utero to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. II. Growth and development. *JAMA.* 1965 May 3;192:357-64.
6. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary.* 2009;12(1):40-50.
7. Geraedts EJ, van Dommelen P, Caliebe J, Visser R, Ranke MB, van Buuren S, et al. Association between head circumference and body size. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(3):213-9.
8. Gonzalez AJ, Akashi M, Boice JD Jr, Chino M, Homma T, Ishigure N, et al. Radiological protection issues a rising during and after the Fukushima a nuclear reactor accident. *J Radiol Prot.* 2013 Sep;33(3):497-571.
9. Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera N, Neriishi K, Yamada M, et al. Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in child hood (2007-2011). *JAMA Intern Med.* 2015 Feb;175(2):228-36.
10. Lee S, Otake M, Schull WJ. Changes in the pattern of growth in stature related to prenatal exposure to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 1999 Nov;75(11):1449-58.
11. Lloyd RD, Tripp DA, Kerber RA. Limits of fetal thyroid risk from radioiodine exposure. *Health Phys.* 1996 Apr;70(4):559-62.
12. Nakashima E. Relationship of five anthropometric measurements at age 18 to radiation dose among atomic bomb survivors exposed in utero. *Radiat Res.* 1994 Apr;138(1):121-6.
13. Nakashima E, Fujiwara S, Funamoto S. Effect of radiation dose on the height of atomic bomb survivors: a longitude in al study. *Radiat Res.* 2002 Sep;158(3):346-51.
14. Otake M, Schull WJ. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol.* 1993 Feb;63(2):255-70.
15. Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol.* 1998 Aug;74(2):159-71.
16. Streffer C. Radiation effects of exposure during prenatal development. *Radiologe.* 1995 Mar;35(3):141-7.
17. Sutow WW, Conard RA, Griffith KM. Growth status of children exposed to fall out radiation on Marshall Islands. *Pediatrics.* 1965 Nov;36(5):721-31.
18. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP.* 2007;37(2-4):1-332.
19. Tronko M, Bogdanova T, Komisarenko I, Rybakov S, Kovalenko A, Epshtein O, et al. The post-Chernobyl incidence of child hood thyroid cancer in Ukraine. In: Thomas G, Karaglou A, Williams ED, eds. *Radiation and thyroid cancer.* London: World Scientific Publishing Co. 1999;61-9.
20. Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for child hood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol.* 2003 May;79(5):293-309.
21. Wood JW, Keehn RJ, Kawamoto S, Johnson KG. The growth and development to children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health Nations Health.* 1967 Aug;57(8):1374-80.
22. Тронько МД, Пастер ІП, Замотаєва ГА, Масюк СВ. Українсько-американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій з питань епідеміології, дозиметрії та йодного забезпечення. *Ендокринологія.* 2018;23(2):154-66 (Tronko MD, Pasteur IP, Zamotayeva GA, Masiuk SV. Ukrainian-American Thyroid Project: review of scientific publication on epidemiology, dosimetry and iodine protection. *Endokrynologia.* 2018;23(2):154-66).
23. Тронько МД, Пастер ІП, Замотаєва ГА. Українсько-американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій з питань клінічної патології. *Ендокринологія.* 2018;23(3): 242-250 (Tronko MD, Pasteur IP, Zamotayeva GA. Ukrainian-American Thyroid Project: review of scientific publication on clinical pathology. *Endokrynologia.* 2018;23(3):242-50).

(Надійшла до редакції 04.11.2019 р.)

Українсько-Американський проект дослідження наслідків облучення in utero в результаті аварії на Чорнобильській АЕС: огляд наукових публікацій

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

¹Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

²Государственное учреждение «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Резюме. С целью получения научно обоснованных данных о медицинских последствиях Чернобыльской катастрофы в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» совместно с Национальным институтом рака (США) с 2003 года выполняется программа «Исследования последствий облучения во внутриутробном состоянии (In Utero) вследствие аварии на Чернобыльской АЭС» (Проект In Utero). Целью этих исследований является эпидемиологический анализ и установление связи между индивидуальной дозой облучения щитовидной железы (ЩЖ) плода и заболеваемостью патологией щитовидной железы детей и подростков, пренатально подвергшихся воздействию радиоактивного йода, а также оценка влияния факторов риска (облучение и йодная обеспеченность матери) на течение и исходы беременности, на рост и развитие потомства. Ожидаемым результатом будет научно обоснованная информация о медицинских последствиях пренатального облучения, сравнительная оценка эффекта экологического относительно лечебного облучения in utero, на основании которой можно прогнозировать риски и разрабатывать соответствующие методические рекомендации и которую можно будет использовать в будущем в чрезвычайных ситуациях. **Цель** — библиографический обзор научных публикаций по результатам выполнения проекта. **Результаты.** В двух публикациях указана цель и задачи проекта, описаны принципы формирования когорты, дизайн исследования, процедура обследования членов когорты, создание базы данных проекта, приведены результаты первого скринингового обследования, а также предварительной оценки риска развития новообразований ЩЖ. В первой статье на основании результатов двух стандартизированных скрининговых обследований созданной когорты пренатально облученных лиц приведены расчеты риска рака и доброкачественных узлов ЩЖ, проанализирован радиационный риск по размеру опухолей, описаны методы оценки внутриутробной и неонатальной доз йода-131 на ЩЖ и предложена общая схема расчета внутриутробных доз для лиц с радиационно загрязненных территорий и лиц с территорий сравнения. Во второй статье изложены результаты анализа антропометрических данных с использованием многовариантных линейных регрессионных моделей, которые указывают на существенную модификацию зависимости массы и индекса массы тела от дозы при наличии/отсутствии заболевания ЩЖ. Одна публикация ка-

сается ретроспективного анализа соответствующей медицинской документации и моделирования с помощью линейной регрессии соотношения дозы с неонатальной антропометрией и продолжительностью гестации. **Вывод.** В опубликованных работах приведены результаты долгосрочного клинико-эпидемиологического когортного обследования лиц, подвергшихся облучению in utero вследствие аварии на ЧАЭС. Длительное наблюдение за членами когорты позволяет провести научно обоснованную оценку медицинских последствий пренатального облучения.

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

The Ukrainian-American project for studying the consequences of in utero exposure to ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl NPP: a review of scientific publications

M.D. Tron'ko¹, G.A. Zamotayeva¹, I.P. Pasteur¹, S.V. Masyuk²

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

² State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv

Abstract. The program «Study of the consequences of in utero exposure to ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl NPP» (Project In Utero) has been running at State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» in collaboration with the National Cancer Institute (USA) since 2003 in order to obtain scientifically substantiated data on the medical consequences of the Chernobyl disaster. The aim of these studies is to provide the epidemiological analysis and establish the relationship between the individual dose of fetal thyroid irradiation and the incidence of thyroid pathology in children and adolescents who prenatally were exposed to radioactive iodine, as well as an assessment of

the effect of risk factors (irradiation and maternal iodine supply) on the course and outcomes of pregnancy, the growth and development of posterity. The expected result will be scientifically substantiated information on the medical consequences of prenatal exposure to irradiation, a comparative assessment of the ecological effect versus therapeutic irradiation in utero, on the basis of which risks can be predicted and develop the appropriate methodological recommendations, and which can be used in the future in emergency situations. **Purpose** — bibliographic review of scientific publications on the results of the Project implementation. **Results.** Two publications outline the purpose and objectives of the Project, describe the principles of cohort formation, study design, cohort member survey procedure, create a Project database, provide the results of the first screening survey, and the preliminary risk assessment for thyroid neoplasms. In first article, based on the results of two standardized screening examinations of a formed cohort of prenatally irradiated patients, cancer risk and benign thyroid nodes were evaluated, radiation risk was analyzes by tumor size, the methods of estimation of thyroid intrauterine and neonatal doses of iodine-131 are described and the general scheme for calculation of intrauterine doses for persons from radiation contaminated territories and persons from territories of comparison is offered. The results of the analysis of anthropometric data using multivariate linear regression models, which indicate a significant modification of the dependence of mass and body mass index on dose in the presence/absence of thyroid disease, are presented in second article. One publication concerns a retrospective analysis of relevant medical records and modeling by linear regression of dose-relationship with neonatal anthropometry and gestational duration. **Conclusion.** The results of a long-term clinical and epidemiological cohort study of individuals irradiated in utero as a result of the Chernobyl accident were reported in published papers. Prolonged follow-up of cohort members allows for a scientifically validated assessment of the medical consequences of prenatal exposure.

Keywords: Chernobyl accident, in utero, Ukrainian-American project, cohort study, scientific publications, bibliographic review.

Радиойодтерапия в лечении диффузного токсического зоба

И.П. Вольнец

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

Резюме. Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса является частой причиной тиреотоксикоза. Варианты лечения болезни Грейвса включают терапию антитиреоидными препаратами (АТП), хирургическое лечение или лечение радиоактивным йодом (^{131}I). Во всем мире ^{131}I получил большую популярность в качестве радикального средства лечения тиреотоксикоза. Целью радиойодтерапии является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани щитовидной железы (ЩЖ) и достижение стойкого гипотиреоза. Однако присутствующие радиобезопасные представления о таком методе лечения тиреотоксикоза создают ряд вопросов на практическом уровне. Этот обзор фокусируется на подходах к терапевтическому применению ^{131}I , в нем обсуждается выбор дозы, подготовка пациента, а также возникновение возможных неблагоприятных состояний, в том числе гипотиреоза, и возможное ухудшение тиреоид-ассоциированной офтальмопатии. Хотя имеются противоречия в лечении тиреотоксикоза ^{131}I , терапия радиоактивным йодом остается безопасным и эффективным методом в лечении болезни Грейвса, достигая высоких показателей эффективности.

Ключевые слова: щитовидная железа, болезнь Грейвса, радиоактивный йод, эндокринная офтальмопатия.

Радиоактивный йод (^{131}I) широко используется для лечения как доброкачественных, так и злокачественных образований щитовидной железы (ЩЖ). Впервые этот метод описан и внедрен в практику в 1940-х годах [1]. Целью терапии ДТЗ является лечение гипертиреоза путем разрушения гиперактивной ткани ЩЖ, достаточное для достижения эутиреоидного или гипотиреоидного состояния [2].

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

© И.П. Вольнец

Имея короткий период полураспада (8,02 суток) и являясь β -излучающим радионуклидом с максимальной энергией 180 МэВ и пробегом в ткани до 0,8 см, ^{131}I остается радионуклидом выбора. Механизм действия радиоактивных изотопов йода является физиологическим. Йод является предшественником тироксина. Радиоактивная форма йода захватывается йодистым транспортером ЩЖ подобно органическому йоду и аналогичным образом обрабатывается. β -частица разрушает тиреоцит, постепенно приводит к снижению объема ти-

реоидной ткани, что позволяет контролировать тиреотоксикоз.

Основные показания к радиоiodтерапии (РЙТ) включают в себя гипертиреоз как следствие болезни Грейвса, токсического многоузлового зоба и токсической аденомы, а также рак ЩЖ. Противопоказаниями являются беременность, грудное вскармливание и тяжелый неконтролируемый тиреотоксикоз.

Болезнь Грейвса — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется стойкой избыточной продукцией тиреоидных гормонов, гиперплазией и гипертрофией ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза, часто сочетаемого с экстра-тиреоидными нарушениями [3, 4]. Причиной таких нарушений является выработка главным образом антител против рецепторов ТТГ (АТрТТГ), которые при связывании с ними действуют как «аналоги» ТТГ и вызывают стимуляцию рецептора-мишени [4, 8]. Существующие стратегии терапии тиреотоксикоза направлены на нормализацию концентрации тиреоидных гормонов в крови и устранение офтальмологических осложнений, связанных с этой патологией. Это достигается путем применения АТП, угнетающих синтез или высвобождение тиреоидных гормонов, либо путем уменьшения количества функционирующей ткани ЩЖ.

Основные подходы к терапии радиоактивным йодом заключаются в следующем.

Показания к проведению РЙТ как радикального метода лечения ДТЗ:

- отсутствие стойкой ремиссии на фоне приема тиреостатических препаратов;
- рецидив тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев);
- тяжелые формы ДТЗ с выраженной недостаточностью кровообращения, токсическим гепатитом, психозом;
- наличие сопутствующих заболеваний (врожденные и приобретенные декомпенсированные пороки сердца, инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт и т.д.), когда проведение оперативного лечения невозможно, а консервативное лечение неэффективно;

- невозможность приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции);
- отсутствие условий для консервативного лечения и наблюдения пациента;
- рецидив ДТЗ после предшествующего оперативного лечения при отсутствии эффекта от правильно проведенной медикаментозной анти-тиреоидной терапии;
- категорический отказ пациента от операции при отсутствии эффекта от проведенной анти-тиреоидной терапии.

Радиоактивный йод наиболее широко используется для лечения пациентов с болезнью Грейвса в США [2], но подход к дозированию остается спорным. Это связано с различными целями лечения (контроль гипертиреоза или избежание гипотиреоза). По собственным наблюдениям, контроль гипертиреоза при лечении болезни Грейвса радиоiodом в 95% случаев сопровождается развитием гипотиреоза (т.е. гипотиреоз расценивается не как осложнение, а как ожидаемый результат проведенного лучевого лечения). Если рассматривать состояние функциональной автономии ЩЖ как неиммуногенный вариант гипертиреоза, в основе которого лежит феномен автономного захвата йода и продукции гормонов тиреоцитами независимо от влияния ТТГ, то понятно, что радикальное лечение гипертиреоза ^{131}I позволяет выполнять селективную «лучевую резекцию» автономной ткани при минимальном повреждении здоровой паренхимы, приводя к эутиреоидному состоянию пациента в постлучевой период [6].

Для определения адекватных доз ионизирующего излучения в тканях ЩЖ существует два подхода — введение так называемой стандартной (фиксированной) активности, которая гарантирует выключение функции органа-мишени [29, 31], и индивидуальный расчет терапевтической активности, основанный на оценке поглощения дозы радиоактивного изотопа путем определения йод-захвата, эффективного периода его полувыведения, определения объема ЩЖ путем УЗИ.

Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (АТА), подтвержденным результатами лечения, для пациентов с болезнью Грейвса достаточно для РЙТ активности в 10-15 мКи (370-555 МБк) [7, 10, 15,

Огляди

29]. Многие же врачи предпочитают использование более высоких активностей ^{131}I (20 мКи и более, по некоторым источникам — до 40 мКи), которые приводят к полному разрушению тиреоидной ткани и достижению стойкого гипотиреоза [2]. При дозе в 20 мКи полное разрушение тиреоцитов достигается практически у всех пациентов, и в 75-90% случаев развивается гипотиреоз [11, 28]. Клиническое значение индивидуального планирования РЙТ остается предметом дискуссий, поскольку полностью стандартизировать способы расчета необходимых доз радиоактивного йода так и не удалось — очень велики индивидуальные различия в чувствительности тканей железы, что частично может быть связано с разным количеством стимулирующих тиреоциты аутоантител против рТТГ в крови [13, 14]. При этом принцип ALARA (as low as reasonably achievable), возможно, является наиболее важным в лучевой терапии, но труднодостижимым, когда идет речь о балансировании быстрого снятия гипертиреоза и отсрочке гипотиреоза. Поэтому многие отказались от вычисляемых доз в пользу фиксированных — 185 МБк, 370 МБк или 555 МБк на основании подтвержденных клинических параметров, таких как размеры ЩЖ [19, 31]. Кроме того, фиксированный режим дозирования является более удобным в использовании.

Адекватная подготовка пациента к РЙТ обеспечивает эффективность процедуры и уменьшает возможные осложнения. Перед проведением лечения следует обсудить с пациентом важные вопросы, которые касаются процедуры лечения, беременности, сроков прекращения медикаментозной антигипотиреодной терапии, ее возобновления и возможных осложнений [17]. Перед проведением РЙТ для получения информированного согласия пациента ему необходимо предоставить письменную информацию о вопросах предварительной подготовки, пути введения ^{131}I и формах выпуска (жидкость или капсулы), возможных осложнениях и побочных эффектах, альтернативных вариантах лечения (АТП и оперативное лечение), ожидаемых результатах и цели терапии, риске развития гипотиреоза и пожизненной заместительной терапии L-тироксина. С женщинами необходимо обсудить вопросы, связанные с за-

держкой беременности в течение 4-6 месяцев после последней дозы ^{131}I , с мужчинами — вопросы, связанные с планированием отцовства (ограничения до 3-4 мес.) Также необходимо письменно уведомить пациента о дате прекращения лечения АТП, дате возобновления приема АТП. Необходимо подробно объяснить пациенту вопросы радиационной защиты — необходимость соблюдения инструкции, мер предосторожности, чтобы избежать ненужного контакта с семьей и коллегами, детьми и беременными. Женщинам детородного возраста обязательно выполнение теста на беременность за 72 часа до начала лечения

Некоторые лекарственные препараты и другие вещества, например рентгенконтрастные, могут препятствовать поглощению йода. Перечень некоторых из таких препаратов приведен в **таблице** [8, 17].

Пациентам необходимо прекратить использовать йод-содержащие лекарственные препараты и ограничить потребление пищевых продуктов, обогащенных йодом, для обеспечения адекватного захвата радиоактивного йода. Сроки диетических ограничений для доброкачественной патологии ЩЖ окончательно не согласованы, а для пациентов с раком ЩЖ они могут достигать 14-21 дня [4, 8].

Для первичной медикаментозной терапии тиреотоксикоза вследствие болезни Грейвса или как средство для подготовки пациента к окончательной терапии с помощью операции или терапии радиоактивным йодом исполь-

Таблица. Перечень лекарств и других веществ, которые могут препятствовать поглощению ^{131}I

| Тип лекарства или субстанции | Продолжительность прекращения лечения до РЙТ |
|------------------------------------|--|
| Антигипотиреодные препараты: | |
| пропилтиоурацил | 1-2 недели |
| карбимазол, тиамазол | 3-7 дней |
| мультивитаминные комплексы | 7 дней |
| Агар, раствор Люголя, калия йодид, | 2-3 недели |
| повидон-йод, йодированный | в зависимости от |
| глицерин | содержания йода* |
| Рентгенконтрастные вещества | 3-4 недели (при |
| (водорастворимые) | условии нормальной |
| | почечной функции) |
| Антиаритмические препараты | 3-6 месяцев и более |
| группы амиодарона | |

Примечание: * — количество йода, которое блокирует поступление радиоактивных изотопов на 98%, составляет >30 мг/сут.

зуют карбимазол, тиамазол и пропилтиоурацил [3, 10, 11]. Пациентам старшего возраста, с тяжелым гипертиреозом и сердечно-сосудистыми осложнениями общепринятым является достижение эутиреоза для снижения риска обострения симптомокомплекса тиреотоксикоза на фоне радиационно индуцированного высвобождения гормонов ЩЖ вскоре после проведенного лучевого лечения. Пациентам с более низким риском развития осложнений допустимо достижение состояния субклинического гипертиреоза при условии «прикрытия» сердечно-сосудистой системы бета-блокаторами [7, 29].

Необходимо отметить, что, по данным литературы, применение препаратов группы карбимазола и пропилтиоурацила может способствовать развитию радиорезистентности тиреоцитов и, как следствие, снижению эффективности РЙТ на фоне приема этих препаратов с целью стабилизации гормонального статуса пациента в преддверии лечения [22]. Для преодоления этой проблемы может понадобиться большая доза ^{131}I или прекращение приема препаратов карбимазола за 3-7 дней до терапии, а пропилтиоурацила — за 2 недели [25, 27]. По данным наших наблюдений, этот эффект не оказывает большого влияния на терапевтическое действие радиоактивного йода при гипертиреозе, а вопрос развития радиорезистентности тиреоцитов остается предметом дискуссий.

Возобновление антитиреоидной терапии после лечения радиоактивным йодом осуществляется не ранее чем через неделю после приема ^{131}I , поскольку такие препараты могут существенно ускорить выведение изотопов йода из ткани железы, особенно если не все гиперактивные тиреоциты разрушены [14, 16, 27].

Карбонат лития. Литий активно поступает в ЩЖ против градиента концентрации, вероятно, путем активного транспорта, что приводит к заметному снижению высвобождения предварительно сформированного гормона ЩЖ. В более высоких дозах он также может ингибировать реакции органического связывания. По данным литературы, использование карбоната лития в качестве дополнительной терапии является эффективным и применяется с целью задержки высвобождения ^{131}I из ЩЖ, что потенцирует терапевтический

эффект последнего [9]. Однако есть и другие данные, которые показывают, что использование лития в течение 3 недель после РЙТ по сравнению с контрольной группой без применения препаратов лития мало влияет на скорость излечения.

Хотя терапия радиоактивным йодом является безопасной и высокоэффективной, некоторые пациенты могут испытывать временное обострение тиреотоксикоза вследствие развития радиационного тиреоидита [12]. Наиболее тревожным является потенциальное ухудшение состояния, связанное с тиреотоксической офтальмопатией.

Орбитопатия Грейвса (ОГ) — основное экстраклеточное проявление болезни Грейвса, которое представляет собой аутоиммунное поражение, сопровождающееся патологическими изменениями в мягких тканях орбиты с последовательным вовлечением тканей глаза. ОГ является следствием схожести антигенных детерминант в тканях ЩЖ и глазниц, потому любое прогрессирование аутоиммунного поражения ЩЖ приводит к отягощению повреждения тканей глазниц. Ведение таких пациентов осложнено тем фактом, что существующее лечение не влияет на патогенетические механизмы развития заболевания.

Известно, что уровень аутоантител против рТТГ в крови пациентов после воздействия радиоактивными изотопами йода существенно возрастает. Возможно, это связано с реакцией иммунной системы на вызванные внутренним облучением тканей ЩЖ повреждения. В литературе есть данные о сходных показателях прогрессирования ОГ как после проведенной антитиреоидной терапии (10%), так и хирургического лечения (16%), но значительно большее прогрессирование ОГ отмечено после РЙТ (до 33%), чего не наблюдалось в группе пациентов, получавших преднизолон [5]. Один из предлагаемых регламентов рекомендует начать прием преднизолона в дозе 0,3-0,5 мг/кг массы тела за 1 мес. до РЙТ с постепенным снижением дозы на протяжении последующих 3-4 мес. [30]. Впрочем, следует отметить, что во многих случаях предупредить или ослабить активацию орбитопатии позволяют такие меры, как строгий контроль концентрации тиреоидных гормонов в крови до и после воздействия радиоактивным йодом и отказ пациента от ку-

Огляди

рения. Определено, что курение увеличивает риск прогрессирования ОГ после РЙТ, а также способствует уменьшению лечебного влияния лучевой терапии и глюкокортикоидных препаратов [26]. Лечение гипертиреоза с помощью ^{131}I у больных с тяжелой болезнью Грейвса, осложненной выраженной офтальмопатией, не проводится до тех пор, пока тяжесть поражения глаз не будет снижена с помощью курса глюкокортикоидной терапии.

Множество клинических наблюдений показывают, что чаще всего гипотиреоз после разрушения тканей ЩЖ радиоактивными изотопами йода развивается в течение первых 6 месяцев после лечения, иногда возникает отсроченный гипотиреоз в течение первых 2 лет после лечения. Поэтому важно, чтобы после проведения терапии ^{131}I уровни тиреоидных гормонов контролировались ежемесячно. Уровень ТТГ при этом длительное время может оставаться супрессированным. Заместительная терапия левотироксином натрия назначается при клинико-лабораторном подтверждении гипотиреоза.

Список использованной литературы

- Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years? *J Nucl Med.* 1993 Oct;34(10):1638-41.
- Фірсова ММ, Мечев ДС, Полякова НІ, Кашченко ОВ. Досвід застосування I-131 у лікуванні дифузного токсичного зоба. Український радіологічний журнал. 2011;19(3):334-6. (Firsova MM, Mechev DS, Polyakova NI, Kashchenko OV. The experience of applying I-131 in the treatment of diffuse toxic goiter. *Ukrayins'kyi radiolohichnyy zhurnal.* 2011;19(3):334-6).
- Campbell K, Doogue M. Evaluating and managing patients with thyrotoxicosis. *Australian family physician.* 2012; 41(Suppl 8): 564-72.
- Боднар ПМ, редактор. *Эндокринологія: підручник для студентів мед. навч. закладів. вид. 3-є, переробл. та доповн.* Вінниця: Нова Книга; 2013. 480 с. (Bodnar PM, editor. *Endocrinology: a textbook for the students of higher med educational institutions.* vyd. 3-ye, pererobl. ta dopovn. Vinnytsya: Nova Knyha; 2013. 480 s.).
- Шеремета МС, Беловалова ИМ, Свириденко НЮ. Радио-йодтерапия болезни Грейвса как фактор риска эндокринной офтальмопатии. *Проблемы эндокринологии.* 2009;55(1):51-5. (Sheremeta MS, Belovalova IM, Sviridenko NYu. Radioiodine therapy for Graves' disease as a risk factor for endocrine ophthalmopathy. *Problemy endokrinologii.* 2009;55(1):51-5).
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, редакторы. *Эндокринология: национальное руководство.* Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с. (Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Endocrinology: national leadership.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 1072 p.).
- Фадеев ВВ. Диагностика и лечение болезни Грейвса. *Медицинский совет.* 2014;4:44-9. (Fadeev VV. Diagnosis and treatment of Graves' disease. *Meditsinskiy совет.* 2014;4: 44-9).
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, редакторы. *Заболевания щитовидной железы.* Генри М Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С Полонски, П Рид Ларсен; пер. с англ. Москва: ООО «Рид Элсивер»; 2010. 392 с. (Серия «Эндокринология по Вильямсу»).
- Перевод изд. Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition. (Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Diseases of the thyroid gland.* Henry M Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S Polonsky, P Reed Larsen; transl. from English. Moscow: Reed Elsilver LLC; 2010. 392 p.) (Series «Endocrinology by Williams»). Translation ed. Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition).
- Древалъ АВ, Цыб АФ, Нечаева ОА, Комердус ИВ, Дроздовский БЯ. Влияние адьювантной терапии карбонатом лития на результаты лечения радиоактивным йодом больных диффузным токсическим зобом. *Проблемы эндокринологии.* 2007; 53(6):15-9. (Dreval' AV, Tsyb AF, Nechayeva OA, Komerduy IV, Drozdovskiy BYa. The effect of adjuvant lithium carbonate therapy on the results of treatment with radioactive iodine in patients with diffuse toxic goiter. *Problemy endokrinologii.* 2007; 53(6):15-9).
- Черенько СМ. Сучасні підходи до діагностики й лікування різних форм тиреотоксикозу: огляд останніх рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації й Американської асоціації клінічних ендокринологів. *Медицина газета «Здоров'я України».* 2012: 64. (Cheren'ko SM. Modern approaches to the diagnosis and treatment of various forms of thyrotoxicosis: an overview of the latest recommendations of the American Thyroid Association and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Medychna hazeta «Zdorov'ya Ukrainy».* 2012:64).
- Караченцев ЮИ, Казаков АВ, Кравчун НА, Ильина ИМ. 100 избранных лекций по эндокринологии. [2-й выпуск]. Харьков: «С.А.М.»; 2014. 1000 с. (Karachentsev YuI, Kazakov AV, Kravchun NA, Il'ina IM, eds. 100 selected lectures on endocrinology [2nd edition]. Khar'kov: «S.A.M.»; 2014. 1000 p.).
- Gregory A, Brent MD. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(13): 1407-12.
- Liu M, Jing D, Hu J, Yin S. Predictive factors of outcomes in personalized radioactive iodine (^{131}I) treatment for Graves' disease. *Am J Med Sci.* 2014; 348(4): 288-93.
- Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med.* 2007; 48(3):379-89.
- Montesano T, Totoda M, D'Apollo R, Di Nicola AD, Acqualagna G, Ciancamerla M. ^{131}I therapy and Graves' disease in a long term observation: euthyroidism is a suitable goal. *Our experience.* *Clin Ter.* 2014;165(2):139-44.
- Read CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-years retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves patients. *J Clin Endocrinology.* 2004;89(9):4229-33.
- Mumtaz M, Lin LS, Hui KC, Mohd Khir AS. Radioiodine I-131 for the therapy of Graves' Disease. *Malays J Med Sci.* 2009 Jan-Mar; 16(1):25-33.
- Walter MA, Christ-Crain M, Schindler C, Müller-Brand J, Müller B. Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(6):730-7.
- Willegaingon J, Sapienza MT, Coura-Filho GB, Watanabe T, Traino AC, Buchpiguel CA. Graves' disease radioiodine therapy: choosing target absorbed doses for therapy planning. *Med Phys.* 2014 Jan; 41(1):012503.
- Alexander EK, Larsen PR. High dose ^{131}I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1073-7.
- Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Iwaku K, Kobayashi S, Suzuki M, et al. Lower incidence of postpartum thyrotoxicosis in women with Graves' disease treated by radioiodine therapy than by subtotal thyroidectomy or with antithyroid drugs. *Clin Nucl Med.* 2014;39(4):326-9.
- Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Propylthiouracil before ^{131}I therapy of hyperthyroid diseases: effects on cure rate evaluated by randomised control trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep; 89(9):4439-44.
- Kalinyak JE, McDougall IR. How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3):975-7.
- Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3):978-83.
- Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute

- changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3016-21.
26. Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol.* 1995 Nov;133(5):507-12.
 27. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Br Med J.* 2007; 334 (7592):514-7.
 28. Razvi S, Basu A, McInture EA, Wahid ST, Bartholomew PH, Weaver JU; Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, UK. Low failure rate of fixed administered activity of 400MBq 131-I with pre-treatment with carbimazole for thyrotoxicosis: the Gateshead Protocol. *Nucl Med Commun.* 2004 Jul;25(7):675-82.
 29. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-421.
 30. 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.
 31. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-86.

(Надійшла до редакції 08.11.2019 р.)

Радіойодтерапія в лікуванні дифузного токсичного зоба

І.П. Волинець

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

Резюме. Дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) є частою причиною розвитку симптомокомплексу тиреотоксикозу. Варіанти лікування хвороби Грейвса включають лікування антитиреоїдними препаратами, хірургічне та лікування радіоактивним йодом. В усьо-

му світі ¹³¹I отримав велику популярність для радикального лікування тиреотоксикозу, унаслідок якого руйнується гіперфункціонуюча тканина щитоподібної залози та досягається евтиреоз або стійкий гіпотиреоз. Цей огляд сфокусовано на підходах до терапевтичного використання ¹³¹I, у ньому обговорюються вибір дози, особливості підготовки пацієнта, а також можливі несприятливі стани, у т.ч. гіпотиреоз і погіршення перебігу тиреоїд-асоційованої офтальмопатії.

Ключові слова: щитоподібна залоза, хвороба Грейвса, радіоактивний йод, тиреотоксична офтальмопатія.

Radioactive iodine treatment for diffuse toxic goiter

I.P. Volynets

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

Abstract. Graves' disease is the most common cause of thyrotoxicosis. There are three distinct treatments for these conditions, antithyroid medications, thyroidectomy and radioiodine. Iodine-131 therapy is the method of choice for treating new-onset of Graves' disease in many countries. The purpose of radioiodine therapy is to destroy the thyroid tissue with increased function, resulting in euthyroidism or hypothyroidism. The different approaches to application of radioactive iodine treatment are described. This review focuses on treatment approaches for dose selection in radioiodine therapy, patient preparation and the development of possible side effects, including one of the more controversial progression aspects of thyroid associated ophthalmopathy. Treatment with ¹³¹I has been found to be cost-effective, safe and reliable.

Keywords: thyroid gland, diffuse toxic goiter (Graves' disease), radioactive iodine, Graves' ophthalmopathy.



PROIPRE BIOTIC

PRO/PRE BIOTIC 2020 II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС ПРО КОРИСНІ МІКРООРГАНІЗМИ 21 ЛЮТОГО 2020 року, м. Київ



BRUNO POT
(Brusel)



ARTHUR OUWEHAND
(Finland)



MARIYA PETROVA
(Belgium)



ALOJZ BOMBA
(Slovakia)



MAGALI COTDAILLAT-SIMMONS
(France)



HANS VERSTRAELLEN
(Belgium)



GORAN HAUSER
(Croatia)

PRO/PRE BIOTIC 2020 – це:

- ☑ Єдиний конгрес в Україні з питань про- та пребіотичної терапії.
- ☑ Сертифікат - 50 БАЛІВ.
- ☑ Колаборація міжнародного та вітчизняного досвідів з питань використання про- та пребіотиків.
- ☑ 7 іноземних спікерів-експертів у сфері гастроентерології, педіатрії, нутриціології, гінекології.
- ☑ Доповіді від провідних українських експертів.
- ☑ Більше 25 наукових доповідей, БЕЗ РЕКЛАМИ.

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ ЛІКАРІ НАСТУПНИХ СПЕЦІАЛІЗАЦІЙ:

- ☑ Педіатрія та сімейна медицина
- ☑ Гінекологія, акушерство та неонатологія
- ☑ Гастроентерологія (доросла та дитяча)
- ☑ Дієтологія
- ☑ Алергологія та імунологія
- ☑ Дерматологія та косметологія

WWW.PROPREBIOTIC.COM.UA

+38 099 018 73 69, Сніжана



Вітамін D у генетичному аспекті та його роль за цукрового діабету 1-го типу

Х.М. Щубелка^{1,2},
О.Т. Олексик¹,
Т.Х. Олексик²,
Я.С. Гасинець¹

¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

² Oakland University

Резюме. Вітамін D бере участь у різноманітних біологічних процесах, включаючи кістковий метаболізм, модуляцію імунної відповіді та регуляцію проліферації й диференціювання клітин. Дефіцит вітаміну D пов'язують із впливом на виникненням таких несkeletalних захворювань, як цукровий діабет 1-го та 2-го типів, рак, серцево-судинні захворювання, що підтверджує плейотропний характер біологічної дії вітаміну D. Генетичні дослідження дають можливість вивчити генетично-молекулярні механізми впливу на циркулюючі рівні вітаміну D. Варіативні ділянки ДНК, які часто трапляються в популяції — одонуклеотидні поліморфізми (ОНП, SNP) — можуть справляти вплив на метаболізм вітаміну D, а також модулювати дію вітаміну D у ході розвитку цукрового діабету 1-го типу. В огляді описано дані літератури щодо молекулярних механізмів дії вітаміну D, а також генів, які кодують ензими, відповідальні за його метаболізм, розглянуто генетичні дослідження різного типу в людських популяціях, метою яких було вивчення успадкування циркулюючих рівнів вітаміну D, вплив цих генетичних детермінант на розвиток цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: вітамін D, цукровий діабет, генетичні дослідження.

Біологічна роль вітаміну D

Вітамін D є важливим жиророзчинним вітаміном і стероїдним прогормоном, який відіграє ключову роль у мінералізації кісток. Він регулює концентрацію кальцію та фосфору в крові та позаклітинній рідині, а також забезпечує їх адекватну концентрацію для утворення гідроксиапатиту кальцію в кістковому матриксі. Дефіцит вітаміну D давно вивчений із точки зору причинності рахіту в дітей та остеомаліції в дорослих [1].

* Адреса для листування (Correspondence): ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Університетська, 14, м. Ужгород, 88000, Україна.
E-mail: kshchubelka@oakland.edu

© Х.М. Щубелка, О.Т. Олексик, Т.Х. Олексик, Я.С. Гасинець

На сьогодні ефекти вітаміну D пов'язують не лише з розладами опорно-рухового апарату, але й з такими поширеними захворюваннями, як рак, автоімунні, запальні, інфекційні, серцево-судинні хвороби та діабет [2-4].

Механізми фізіологічної дії вітаміну D

Вітамін D схожий за структурою зі стероїдними гормонами, і його дія реалізується також через ядерні рецептори, схожі на рецептори до гормонів щитоподібної, статевих і надниркових залоз. Його фізіологічні ефекти поширюються на широкий спектр тканин, оскільки рецептори до вітаміну D (VDR) є на багатьох типах клітин, включаючи імунні, а саме ден-

Огляди

дритні клітини, макрофаги та Т-лімфоцити. Цей факт привертає особливу увагу, оскільки є багатообіцяючим із точки зору розробки нових терапевтичних підходів [5, 6].

Вітамін D існує у двох основних формах: вітамін D₂ і вітамін D₃. D₂ (ергокальциферол) надходить до організму людини з харчовими продуктами, а D₃ (холекальциферол) переважно утворюється ендемогенно, шляхом фотохімічної реакції в шкірі з відповідних попередників. Унаслідок цієї реакції, під впливом ультрафіолетових променів 7-дегідрохолестерол (7ДХК, присутній у шкірі) перетворюється на превітамін D₃ і лише потім шляхом термічної ізомеризації – на вітамін D₃ [7]. Подальше гідроксилювання вітаміну D₃ відбувається в печінці завдяки ферменту 25-гідроксилазі (кодуючий ген *CYP2R1*), унаслідок чого утворюється 25-гідроксивітамін D₃ – 25(OH)D₃, кальцидіол. Саме він є головним циркулюючим метаболітом вітаміну D в організмі людини, за рівнем якого в сироватці крові визначається його статус. Наступне гідроксилювання 25(OH)D₃ 1-α-гідроксилазою (кодуючий ген *CYP27B1*) у нирках або в екстрауренальних клітинах, таких як макрофаги, приводить до утворення біологічно активного 1,25-дигідроксивітаміну D₃ – 1,25(OH)₂D₃, кальцитріолу [8]. 1,25(OH)₂D₃ здатен зв'язуватися з високою спорідненістю із VDR, який гетеродимеризується з ретиноїдним X-рецептором альфа (RXRα). Комплекс VDR-RXRα надалі переміщується в ядро клітин і зв'язується з елементами відповіді до вітаміну D (VDRE) у ділянках регуляторних елементів генів-мішеней вітаміну D. Вітамін D реалізує свій ефект на геном людини через залучення низки чинників транскрипції саме в цих ділянках, що регулює широкий спектр біологічних процесів, включаючи всмоктування кальцію та фосфатів, проліферацію та диференціацію клітин [9]. Широкий спектр фізіологічної дії вітаміну D пояснюється тим, що в геномі людини існують приблизно 2700 сайтів, що зв'язуються з VDR [9]. В організмі людини існує також зворотна регуляція рівня метаболітів вітаміну D: ензим 24-гідроксилаза (ген *CYP24A1*) обмежує надлишок концентрацій обох метаболітів – 25(OH)D₃ і 1,25(OH)₂D₃ шляхом метаболічної деградації (біоінактивзації). У кровообігу більшість метаболітів вітаміну D

транспортується до різних органів-мішеней (тканин/кітин) у стані, зв'язаному з білком-транспорттером – вітамін D-зв'язуючим білком (DBP). Мегалін і кубілін (мультигігантні рецептори, що відповідають за ендцитоз), відповідають за всмоктування 25(OH)D₃, зв'язаного з DBP, усередину клітин [10]. Схематичне зображення метаболізму вітаміну D наведено на рис.

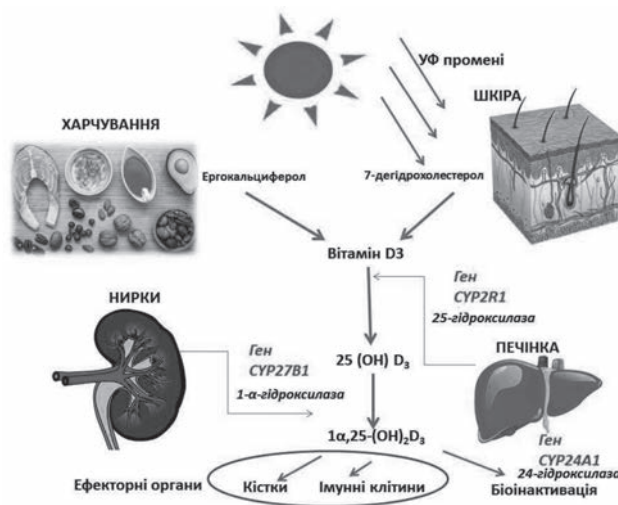


Рис. Метаболізм вітаміну D та основні гени, які його контролюють.

Генетичні детермінанти циркулюючих рівнів вітаміну D

Циркулюючі рівні вітаміну D залежать як від генетичних, так і від чинників довкілля. Так, успадкованість циркулюючих рівнів вітаміну D було кількісно визначено в кількох дослідженнях близнюковим методом, вона коливається від <20% до >85% [11, 12]. У першому такому дослідженні взяли участь 1068 пар близнюків (384 монозиготних (МЗ) і 684 дизиготних (ДЗ), із них 98,3% жінок європейського походження з когорти TwinsUK). Воно визначило успадкованість 43% (95% ДІ 28-57%) для 25(OH)D₃; 65% (95% ДІ 54-65%) для 1,25(OH)₂D₃ і 62% (95% ДІ 56-66%) для DBP. Це дослідження було також контрольованим щодо таких чинників впливу, як індекс маси тіла (ІМТ) і вік. Показники успадкованості різнилися перед настанням менопаузи та після неї в жінок [11]. В іншому дослідженні було визначено успадкованість на рівні 70% (95% ДІ 31-80%) для 25(OH)D₃ у когорті з 255 близнюків чоловічої статі (155 МЗ і 100 ДЗ) із забиранням крові в зимовий період [12]. У когорті

підлітків, середній вік яких становив 16 років, встановлено успадкованість 86% (95% ДІ 61-94%) для 25(OH)D₃ (188 дорослих пар близнюків (70 МЗ і 118 ДЗ)) [13].

Така варіативність результатів може бути поясненою такими чинниками, як стать, вік, сезон забирання крові [14], оскільки рівні вітаміну D різняться залежно від пори року, а також різним підходом до статистичної моделі та аналізу даних.

Результати попередніх досліджень шляхом вивчення можливих кандидатних генів (грунтуються на виборі однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) або генів, які вже описано в літературі як залучені до патогенезу хвороби) були невідповідними один одному, оскільки мали недостатню статистичну силу, включали різні етнічні групи та методи вимірювань. Вони фокусувалися в основному на генах, продукти експресії яких залучено у вищеописаний процес синтезу вітаміну D: *CYP2R1* і *CYP27B1* – два гени, які відповідають за гідроксилювання вітаміну D і його активацію; груповий компонент (*GC*) – ген, що кодує *DBP*; *VDR* – ген, який кодує рецептори до вітаміну D; *CYP24A1* – ген, що відповідає за синтез гідроксилази, яка забезпечує біологічну інактивацию 1,25(OH)₂D₃ [15].

Перше генетичне дослідження методом повногеномного скринінгу (genome-wide association study – GWAS) асоціацій генетичних варіантів і циркулюючого рівня вітаміну 25(OH)D₃ було проведено 2007 року. Оскільки воно було лімітованим за кількістю осіб і покриттям, було очікувано, що жоден ОНП не пройшов поріг значущості $p=5 \times 10^{-8}$ для досліджень такого роду [16].

Пізніше було проведено набагато масштабніші GWAS-метааналізи, які включали велику кількість осіб європейського походження [17, 18]. Перший із них нараховував 4501 особу, відібрану з 6 когорт у першій фазі, та 2221 особу з 3 когорт у другій фазі. Другий метааналіз, проведений консорціумом SUNLIGHT (Study of Underlying Genetic Determinants of Vitamin D and Highly Related Traits), згрупував дані з 15 когорт, які разом налічували 33996 індивідумів. Обидва дослідження підтвердили сильну асоціацію трьох ОНП із циркулюючим рівнем вітаміну D у таких генах: *GC* (ОНП: rs2282679, $p=1,9 \times 10^{-109}$), *DHCR7/*

NADSYN1 (ОНП: rs12785878, $p=2,1 \times 10^{-27}$), *CYP2R1* (ОНП: rs10741657, $p=3,3 \times 10^{-20}$); додатково, SUNLIGHT мета-GWAS показав значущу асоціацію локусу *CYP24A1* (ОНП: rs17216707, $p=6,0 \times 10^{-10}$).

Консорціум SUNLIGHT 2018 року опублікував нові GWAS дані [19], де, крім описаних вище відомих варіантів, було визначено два нові варіанти в гені *SEC23A* (*Sec23* гомолог А, компонент поверхневого протейнового комплексу II, ОНП: rs8018720, $p=4,7 \times 10^{-9}$) та гені *AMDHD1* (аміногідролазовмісний домен I, ОНП: rs10745742, $p=1,9 \times 10^{-14}$). Мутації в цих двох генах спричиняють краніо-лентиколо-сугуральну дисплазію, хворобу з мальформаціями лицьового черепа та скелета у зв'язку з порушеною секрецією колагену [20]. Важливо також, що вперше було виявлено варіанти в генах, не пов'язаних із метаболізмом вітаміну D.

Дані повногеномного секвенування, яке вивчало низькочастотні та рідкісні варіанти, показали новий ОНП у гені *CYP2R1* (частота альтернативної алелі 2,5%, rs117913124). Ефект даної алелі є в чотири рази вищим за попередньо визначені варіанти, а також незалежним від них. Особи, гетерозиготні за даною алеллю, мають вищий ризик дефіциту вітаміну D у 2,2 рази (95% ДІ 1,78-2,78, $p=1,26 \times 10^{-12}$), а також в 1,4 рази (95% ДІ 1,19-164, $p=2,63 \times 10^{-5}$) вищий ризик розвитку розсіяного склерозу. Ці дані є клінічно значущими [21].

Вищеописані генетичні варіанти дають підставу розцінювати фенотип циркулюючого рівня вітаміну D в організмі людини як ознаку з олігогенним впливом.

Вітамін D і цукровий діабет 1-го типу: генетичний аспект

Імовірно, що вітамін D є чинником захисту проти розвитку ЦД 1-го типу (ЦД1), оскільки він регулює імунну систему та розвиток аутоімунних реакцій [22]. Встановлено, що поширеність ЦД збільшується зі збільшенням географічної широти [23]. Також концентрація вітаміну D у плазмі крові залежить від географічної широти, де проживають популяції людей, що є наслідком різного рівня інсоляції [24]. Результати досліджень різняться, проте встановлено, що приймання препаратів вітаміну D у дитинстві зменшує ризик розвитку ЦД1 [25, 26].

Попередні дослідження мають суттєві обмеження, оскільки рівень циркулюючого

Огляди

25(OH)D₃ залежить не лише від надходження його з їжею. Попри те, що рівень вітаміну 25(OH)D₃ нижчий в осіб із ЦД1 порівняно з контрольними суб'єктами [27], досі не має чітких даних, чи цей дефіцит починається перед або після встановлення діагнозу ЦД. У проспективних дослідженнях серед дітей із підвищеним ризиком ЦД1 рівень 25(OH)D₃ не було пов'язано з розвитком автоімунних реакцій до острівців Лангерганса або наступним розвитком ЦД1 [28], проте дані досліджень серед осіб, в яких ЦД1 розвинувся в дорослому віці, показали, що перед встановленням діагнозу в них було зафіксовано нижчі рівні 25(OH)D₃ [29, 30].

Проведено низку генетичних досліджень, які вивчали вплив різних ОНП генів, відповідальних за метаболізм вітаміну D, на факт розвитку ЦД1. Так, 2004 року проведено масштабне дослідження, яке включало 3763 родини європейського походження, в яких є хворі на ЦД1. Метою був аналіз асоціацій 98 ОНП у гені *VDR* із цим захворюванням. Результати показали відсутність асоціації ОНП у даному гені із ЦД1 [31].

У дослідженні типу випадок-контроль (родини, в яких є нащадки із ЦД1, і родини зі здоровими дітьми) вивчено зв'язок 13 ОНП у генах *NADSYN1/DHCR7*, *VDR*, *GC* і *CYP27A1* із розвитком діабету в дітей. Встановлено, що ОНП у гені *VDR* мали різний розподіл у двох групах (rs1544410, p=0,007; rs731236, p=0,003; rs4516035, p=0,015). Середня концентрація вітаміну D під час вагітності не різнилася в групах. Зроблено висновки, що певні варіанти в гені *VDR* матері асоційовано з ризиком розвитку ЦД1 у дитини незалежно від генотипу за цими генами в нащадка. Можливо, вони впливають на внутрішньоутробне середовище і провокують раннє програмування щодо ЦД [32].

Нові дані американсько-європейського дослідження, яке включало 8676 дітей із підвищеним генетичним ризиком розвитку ЦД1 (за певними *HLA-DR-DQ* генотипами), показало, що вищі рівні 25(OH)D₃ у дитинстві асоційовано з нижчим ризиком розвитку автоімунних реакцій до острівців Лангерганса. Крім того, цю асоціацію було модифіковано однонуклеотидним поліморфізмом у гені *VDR* (rs7975232) — вищі рівні 25(OH)D₃ у дитячому віці було асоційовано з нижчим рівнем авто-

імунного ризику на підставі кількості мінорних алелей 0 (співвідношення шансів: 1,00; 95% ДІ 0,93-1,07), 1 (співвідношення шансів: 0,92; 95% ДІ 0,89-0,96), 2 (співвідношення шансів: 0,86; 95% ДІ 0,80-0,92). Такі дані можуть свідчити, що рівень вітаміну D і генетичні варіанти його рецептора *VDR* можуть відігравати комбіновану роль у патогенезі розвитку автоімунних реакцій за ЦД1 [33].

Вплив вітаміну D і його генетичних детермінант на мінералізацію скелета у хворих на цукровий діабет 1-го типу

Щодо стану кісткової тканини та її мінералізації в пацієнтів із ЦД1 показано, що МЩКТ (мінеральна щільність кісткової тканини) є суттєво меншою в пацієнтів із ЦД1 на рівнях як центрального, так і периферичного скелета [34]. Починаючи з дитинства та протягом усього життя хворі на ЦД1 були більш схильними до розвитку патологічних переломів [35]. Наші попередні дані також показали знижені рівні вітаміну D у дорослих пацієнтів із ЦД1 порівняно з такими в здорових осіб української когорти [36].

Наразі в наукових базах даних бракує інформації про зв'язок між рівнем вітаміну D, однонуклеотидними поліморфізмами в генах, які відповідають за його метаболізм, МЩКТ у пацієнтів із ЦД1, надто з точки зору вивчення цих компонентів у комплексі. Генетичні дослідження такого плану, які проводилися, зазвичай охоплювали когорти здорових дорослих осіб, дітей або жінок у постменопаузі [37, 38].

Цікавими є дослідження на тваринній моделі ЦД (стрептозоцин-індукований діабет у мишей), яке показало, що репарація дефекту кістки відбувалася достовірно уповільнено в мишей із діабетом, тоді як дефіцит вітаміну D у діабетичних і здорових мишей не справляв значущого впливу на час репарації дефекту кістки. Знижену МЩКТ у кортикальній і губчастій речовині кістки мишей було сильно потенційовано дефіцитом вітаміну D на рівні великогомілкової кістки в місці без дефекту. Тобто, дане дослідження показує, що дефіцит вітаміну D потенціює зниження МЩКТ у мишей із ЦД, але не впливає на процес репарації кістки в стані ЦД [39].

Дослідження в когорті хворих на ЦД1 показало, що з урахуванням таких чинників, як вік, стать та ІМТ, ОНП *BsmI* (rs1544410), гено-

тип ВВ у гені *VDR* асоційовано з нижчою середньою МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта та стегнової кістки, ніж генотипи Вb і bb у пацієнтів із ЦД1 ($p < 0,05$). Такі дані можуть свідчити про наявність невеликого впливу цього ОНП у гені *VDR* на МЩКТ у пацієнтів із ЦД1 генетично гетерогенної популяції [40].

Висновок

Метаболізм вітаміну D є комплексним процесом, в який залучено низку ензимів, що кодуються генами *CYP2R1*, *CYP27B1*, *GC*, *CYP24A1*. Ген *VDR* кодує рецептори до вітаміну D, які є в багатьох тканинах. Дія вітаміну D відбувається через вплив на геном людини, в основному шляхом регуляції транскрипції інших генів. Успадковуваність циркулюючих рівнів вітаміну D коливається від 20% до 85% залежно від дизайну дослідження та пори року. У масштабних дослідженнях методом повногеномного скринінгу визначено ОНП, достовірно асоційовані з рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові. Наразі є досить велика кількість даних про наявність низького рівня вітаміну D і зниженої МЩКТ у пацієнтів із ЦД1. У наукових джерелах також є інформація про певні генетичні варіанти, асоційовані з такими результатами в цій когорті пацієнтів, проте бракує досліджень, які б порівнювали асоціації між поліморфізмами в різних генах, що відповідають саме за метаболізм вітаміну D, із МЩКТ у пацієнтів із ЦД1. Більшість досліджень, які вивчають таку асоціацію, проведено в когортах здорових людей, і зазвичай вони фокусуються лише на одному гені, найчастіше *VDR* (ген рецептора до вітаміну D). Низькі рівні вітаміну D і знижена МЩКТ у пацієнтів із ЦД1, а також той факт, що ці показники взаємопов'язано, можуть мати генетичне підґрунтя, а з'ясування цього питання потребує подальших генетичних досліджень.

Список використаної літератури

- Doppelt S. Vitamin D, rickets, and osteomalacia. *Orthop Clin N Am.* 1984;15(4):671-86.
- Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone CV, Mascitelli L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Dis.* 2017;18(3):335-46.
- Scaranti M, de Castro GJ, Hoff AO. Vitamin D and cancer: does it really matter? *Curr opin oncol.* 2016;28(3):205-9.
- White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect immun.* 2008;76(9):3837-43.
- Van Belle TL, Vanherwegen AS, Feysaerts D, De Clercq P, Verstuyf A, Korf H, et al. 25-Dihydroxyvitamin D3 and its analog TX527 promote a stable regulatory T cell phenotype in T cells from type 1 diabetes patients. *PloS one.* 2014;9(10):109-94.
- Priehl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502-21.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29.
- Fraser D, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature.* 1970;228(5273):764.
- Kliwer SA, Umeson K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature.* 1992;358(6389):771.
- Moestrup SK, Verroust PJ. Megalin and cubilin-mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. *Annu rev nutr.* 2001;21(1):407-28.
- Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res.* 2001;16(2):371-8.
- Karohl C, Su S, Kumari M, Tangpricha V, Veledar E, Vaccarino V, Raggi P. Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins. *The Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1393-8.
- Mills NT, Wright MJ, Henders AK, Eyles DW, Baune BT, McGrath JJ, et al. Heritability of transforming growth factor- β 1 and tumor necrosis factor-receptor type 1 expression and vitamin D levels in healthy adolescent twins. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18(1):28-35.
- Yu HJ, Kwon MJ, Woo HY, Park H. Analysis of 25-hydroxyvitamin D status according to age, gender, and seasonal variation. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):905-11.
- Dastani Z, Li R, Richards B. Genetic regulation of vitamin D levels. *Calcified Tissue Int.* 2013; 92(20):106-17.
- Benjamin EJ, Dupuis J, Larson MG, Lunetta KL, Booth SL, Govindaraju DR, et al. Genome-wide association with select biomarker traits in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet.* 2007;8(1):1-11.
- Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *The Lancet.* 2010; 376(9736):180-8.
- Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010;19(13):2739-45.
- Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H, Hsu YH, Richards JB, Dupuis J, et al. Genome-wide association study in 79. 366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D level. *Nat Commun.* 2018;9(1):260.
- Boyadiev SA, Fromme JC, Ben J, Chong SS, Nauta C, Hur DJ, et al. Cranio-lenticulo-sutural dysplasia is caused by a SEC23A mutation leading to abnormal endoplasmic-reticulum-to-Golgi trafficking. *Nat Gen.* 2006;38(10):1192-7.
- Manousaki D, Dudding T, Haworth S, Hsu YH, Liu CT, Medina-Gómez C, et al. Low-frequency synonymous coding variation in CYP2R1 has large effects on vitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2017;101(2):227-38.
- Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumat.* 2016;45(6):439-47.
- Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rep.* 2013;13(6):795-804.
- Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Aspects Med.* 2008;29(6):453-61.
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2013;5(9):3551-62.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500-3.
- Feng R, Li Y, Li G, Li Z, Zhang Y, Li Q, Sun C. Lower serum $25(\text{OH})\text{D}$ concentrations in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pr.* 2015;108(3):71-7.
- Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels

Огляди

- in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*. 2011;54(11):2779-88.
29. Munger KL, Levin LI, Massa J, Horst R, Orban T, Ascherio A. Preclinical serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of type 1 diabetes in a cohort of US military personnel. *Am J Epidemiol*. 2013;177(5):411-9.
 30. Gorham ED, Garland CF, Burgi AA, Mohr SB, Zeng K, Hofflich H, et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study. *Diabetologia*. 2012;55(12):3224-7.
 31. Nejentsev S, Cooper JD, Godfrey L, Howson JM, Rance H, Nutland S, et al. Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(10):2709-12.
 32. Miettinen ME, Smart MC, Kinnunen L, Mathews C, Harjutsalo V, Surcel HM, et al. Maternal VDR variants rather than 25-hydroxyvitamin D concentration during early pregnancy are associated with type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2015;58(10):2278-83.
 33. Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, Erlund I, Uusitalo U, Yang J, Lernmark Å, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity. *Diabetes*. 2018;67(1):146-54.
 34. Shah VN, Harrall KK, Shah CS, Gallo TL, Joshee P, Snell-Bergeon JK, Kohrt WM. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. *Osteoporosis Int*. 2017; 28(9):2601-10.
 35. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015;38(10):1913-20.
 36. Шубелка ХМ, Олексик ОТ, Ганич ТН. Стан забезпечення вітаміном D, рівень кальцію, магнію і паратгормону у хворих на цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(8): 570-73. (Shchubelka KhM, Oleksyk OT, Hanych TN. Vitamin D status, calcium, magnesium and parathyroid hormone levels in patients with diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2017;13(8):570-73).
 37. Li S-S, Gao L-H, Zhang X-Y, He J-W, Fu W-Z, Liu Y-J, et al. Genetically low vitamin D levels, bone mineral density, and bone metabolism markers: a Mendelian randomisation study. *Scientific reports*. 2016;6:33202.
 38. Bao L, Chen M, Lei Y, Zhou Z, Shen H, Le F. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6718.
 39. Mao L, Tamura Y, Kawao N, Okada K, Yano M, Okumoto K, Kaji H. Influence of diabetic state and vitamin D deficiency on bone repair in female mice. *Bone*. 2014;61:102-8.
 40. Hauache OM, Lazaretti-Castro M, Andreoni S, Gimeno SG, Brandão C, Ramalho AC, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: correlation with bone mineral density in a Brazilian population with insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporosis Int*. 1998;8(3):204-10.

(Надійшла до редакції 07.11.2019 р.)

Вітамін D в генетическому аспекте и его роль при сахарном діабете 1-го типа

Х.М. Щубелка^{1,2}, О.Т. Олексик¹, Т.Х. Олексик², Я.С. Гасинець¹

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

²Oakland University

Резюме. Вітамін D участвує в різних біологічних процесах, включаючи костний метаболізм, модуляцію імунного от-

вета и регуляцію проліферації и диференції кліток. Дефіцит вітаміна D зв'язують с виникновением таких несkeletalних захворювань, як сахарний діабет 1-го и 2-го типів, рак, серцево-судинні захворювання, що підтверджує плейотропний характер біологічного дії вітаміна D. Генетическі дослідження дають можливість вивчити генетическі-молекулярні механізми впливу на циркулюючі рівні вітаміна D. Вариативні участкі ДНК, які часто зустрічаються в популяції — одноклеотидні поліморфізми (ОНП, SNP) — можуть впливати на метаболізм вітаміна D, а також модулювати його дію при розвитку сахарного діабета 1-го типу. В огляді наведені дані літератури о молекулярних механізмах дії вітаміна D, а також генів, кодуючих ферменти, відповідальні за його метаболізм, розглянуті самі масштабні генетическі дослідження різного типу в людських популяціях, цілю яких було вивчення наслідковості циркулюючих рівнів вітаміна D, впливу цих генетических детермінант на розвиток сахарного діабета 1-го типу.

Ключеві слова: вітамін D, сахарний діабет, генетическі дослідження.

Vitamin D in the genetic aspect, the role in type 1 diabetes mellitus

K.M. Shchubelka^{1,2}, O.T. Oleksyk¹, T.K. Oleksyk², Y.S. Hasynets¹

¹SU «Uzhhorod National University»

²Oakland University

Abstract. Vitamin D is involved in a variety of biological processes, including bone metabolism, immune response regulation, it impacts cell proliferation and differentiation. Vitamin D deficiency is associated with such non-skeletal diseases as diabetes mellitus type 1 and type 2, cancer, cardiovascular diseases, which confirms the pleiotropic nature of the biological function of vitamin D. Genetic studies provide great opportunities to study the genetic and molecular which define circulating levels of vitamin D. Variable DNA regions that are common in the populations are called single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and can have an effect on the metabolism of vitamin D, as well as modulate the action of vitamin D in the development of type 1 diabetes mellitus in humans. The article provides the literature overview on the molecular mechanisms of action of vitamin D, as well as the genes encoding enzymes responsible for the metabolism of vitamin D. Also it reviews the most extensive genetic studies in human, the purpose of which was to study the inheritance of circulating levels of vitamin D, the influence of these genetic determinants on the development of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: vitamin D, diabetes mellitus, genetic studies.

КОЛЕДАН

краплі
оральні

з 2-го
ТИЖНЯ
ЖИТТЯ



Холекальциферол
15000 МО/мл



Водорозчинна (міцельована) форма вітаміну D дуже ефективна для корекції гіповітамінозу D, забезпечуючи гарне всмоктування практично у всіх вікових групах пацієнтів із мінімальною залежністю від складу дієти, прийому препаратів, стану печінки і біосинтезу жирних кислот.¹ Водний розчин вітаміну D₃ краще всмоктується, ніж масляний. Вже через 48 годин спостерігається значне підвищення рівня холекальциферолу в сироватці крові.²

Сучасні дослідження вказують, що зниження концентрації вітаміну D – потенційний значущий фактор ризику для виникнення таких захворювань, як:³

- ▶ рак,
- ▶ серцево-судинні,
- ▶ цукровий діабет,
- ▶ артеріальна гіпертензія,
- ▶ автоімунні,
- ▶ порушення обміну речовин,
- ▶ інфекційні захворювання, викликані зниженням імунітету,
- ▶ метаболічного синдрому.⁴



КОЛЕДАН – це зручність:²

- ▶ Підбору індивідуальної дози – 1 крапля містить 500 МО вітаміну D₃.
- ▶ Використання – можна використовувати протягом 6 місяців після відкриття флакону.
- ▶ Зберігання – при температурі не вище 25 °С.

¹ Особливості фармакології водорозчинної форми вітаміну D на основі мицелл. О.А. Громова, д.м.н., професор. // Фарматека. – №1(294). – 2015 – Педіатрія. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КОЛЕДАН. ³ Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – №2. ⁴ Основные экстраклетальные эффекты витамина D. Поворознюк В.В. и соавт. Проблемы остеологии.

КОЛЕДАН. Склад: діюча речовина: cholecalciferol; 1 мл розчину містить холекальциферолу 15000 МО. **Лікарська форма.** Краплі оральні, розчин. **Фармакотерапевтична група.** Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Код АТХ А11С С05. **Показання.** Профілактика рахту, у тому числі у недоношених новонароджених. Профілактика дефіциту вітаміну D₃ у пацієнтів з мальабсорбцією та пацієнтів груп високого ризику, які не мають розладів всмоктування. Підтримує лікування остеопорозу. Лікування рахту та остеомаліції. Лікування гіпаратиреозу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; гіперкальцемія та/або гіперкальціурія; гіпервітаміноз D; саркоїдоз; ниркова недостатність; нефролітаз; туберкульоз; псевдогіпаратиреоз. Рідкісна спадкова непереносимість фруктози, глюкозо-галактозна мальабсорбція, сахарозо-ізомальтазна недостатність. **Побічні реакції.** Побічні реакції як правило не спостерігаються при прийомі у рекомендованих дозах. У разі індивідуальної підвищеної чутливості до препарату, що відзначається рідко, або у результаті застосування надто високих доз протягом тривалого періоду може проявитися гіпервітаміноз D. Аритмія, гіпертензія. Втрата апетиту, нудота, блювання, запор. Підвищення активності амінотрансфераз. Реакції гіперчутливості, у тому числі кропив'янка, висипання, свербіж та анафілактичні реакції. Підвищення рівня кальцію в крові та/або в сечі, сечокам'яна хвороба та кальцифікація тканин, уремія, поліурія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦІН ПЛАН САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦІН ПЛАН САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРЖЕНО** Наказ МОЗ України №1495 від 29.11.2017 р. РП № UA/16448/01/01 зі змінами. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної практики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

КОМУ ПОТРІБНА ВИЩА ДОЗА L-АРГІНІНУ?



- ✓ Окружність талії:
 - > 88 см у жінок
 - > 102 см у чоловіків
- ✓ Цукровий діабет з ускладненнями
- ✓ Дисліпідемія
- ✓ Палить



TIVORTIN® 200 ml КОЛИ ЗВИЧАЙНОЇ ДОЗИ L-АРГІНІНУ МАЛО

TIVORTIN®: коротка інструкція для медичного застосування

Склад.

1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів).

Фармакологічні властивості.

Тівортин® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, чинить мембранодеполяризуючу дію. Тівортин® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі).

Спосіб застосування та дози.

Препарат вводять внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину.

При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах

інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу.

Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год.

Дітям віком до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу.

Упаковка. По 100 мл або 200 мл у пляшці № 1 у паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм».

РП МОЗ України: UA/8954/01/01



Дізнайтесь більше про ефективне лікування

www.tivortin.com



L-аргінін у нормі та патології

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

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

Резюме. L-аргінін — умовно незамінна амінокислота, яка є клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Він бере участь у регуляції тону гладеньком'язового компонента стінки судин, бронхів, кишечника. L-аргінін є субстратом для синтази оксиду азоту (NOS), яка продукує оксид азоту (NO). NO, що утворюється в ендотелії судин, відповідає за релаксацію гладеньких м'язів і необхідний для зниження артеріального тиску. L-аргінін має високий функціональний пріоритет у продукції NO, а отже, у фізіології серцево-судинної та цереброваскулярної систем. L-аргінін може зменшувати ожиріння, знижувати артеріальний тиск, пригнічувати окислювальні процеси та нормалізувати ендотеліальну дисфункцію, сприяючи ремісії за діабету 2-го типу. L-аргінін також використовується клітинами імунної системи, може знижувати рівень інфікування, надто за порушення імунної функції. L-аргінін уповільнює старіння, пригнічує агрегацію тромбоцитів, регулює множинні метаболічні шляхи, пов'язані з метаболізмом жирних кислот, глюкози, амінокислот і білків. Тому слід враховувати терапевтичний потенціал L-аргініну та продовжувати вивчення можливостей його використання як перспективного препарату за прогресування судинної дисфункції, пов'язаної зі старінням, діабетом і серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова: L-аргінін, оксид азоту, діабет, серцево-судинна система, ожиріння, цереброваскулярна система, імунна система, агрегація тромбоцитів.

Загальні відомості

L-аргінін (2-аміно-5-гуанідиновалеріанова кислота) — умовно незамінна амінокислота, яка є різнобічним й активним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Аргінін є ключовим метаболітом на кінцевому етапі білкового та інших видів обміну азотомісних сполук, а також відіграє роль незамінного компонента найважливіших регуляторних систем людини та інших ссавців. Без його участі не-

можливі системна та локальна регуляція тону гладеньком'язового компонента стінки судин, бронхів, кишечника. Аргінін забезпечує ефективність лізосомально-кілінгової системи фагоцитів, бере участь у регуляції проліферативних процесів, функції матриксуотворюючих клітин мезенхімальної лінії [1-3]. Аналіз причин порушення біодоступності аргініну є однією з необхідних умов розуміння патогенетичних механізмів розвитку та розробки методів профілактики й лікування найсерйозніших захворювань людини, насамперед атеросклерозу, що є одним з основних чинників, які обмежують тривалість життя.

* 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.vt@gmail.com

© Л.К. Соколова, В.М. Пушкарьов, М.Д. Тронько

Лекції

Джерела аргініну

L-аргінін є аліфатичною основною α -амінокислотою, що містить два основних центри: в α -положенні — аміногрупу, в δ -положенні — гуанідинову групу. Існує у вигляді L- і D-ізомерів, але в білках ссавців присутній лише L-аргінін. Найбільше (до 85%) його міститься в основних білках — протамінах і гістонах. На L-аргінін багаті м'ясо та горіхи. L-аргінін — незамінна в новонароджених і заміна в здорових дорослих амінокислота, яку залучено до численних фізіологічних процесів [1-3].

Джерелами надходження аргініну є: 1) синтез у системі тонка кишка — нирки з тонкокишечного глютаміну та глутамату, глютаміну плазми крові, проліну їжі, NH_3 і CO_2 , утворених кишковою мікрофлорою; 2) деградація білків організму; 3) надходження та всмоктування в кишечнику аргініну їжі; 4) локальні механізми ферментативної рециркуляції цитруліну.

У ссавців існує метаболічний шлях для синтезу аргініну. Деякі з ферментів у цьому шляху присутні в багатьох типах клітин, тоді як експресію інших ферментів суттєво обмежено. Фосфат-залежна глютаміназа, орнітинамінотрансфераза (ОАТ), аргінінсукцинатсинтаза (АСС), аргінінсукцинатліаза (АСЛ) та аспартатамінотрансфераза поширені в тканинах тварин, тоді як вміст карбоамінофосфату I, орнітилкарбоамілотрансферази (ОСТ) і N-ацетилглютамінсинтази в печінці та слизовій оболонці кишки обмежено. Оксидаза проліну присутня головним чином у тонкій кишці, печінці, нирках, мозку, але синтетаза P5C локалізовано майже виключно в слизовій кишечника, в інших тканинах вона міститься лише в невеликій кількості. Відмінності в експресії ферментів привели до чіткого поділу метаболічних функцій різних органів [1].

Тонкокишкові глютамін і глутамат, глютамін плазми крові, пролін їжі екстенсивно катаболізуються ентероцитами тонкої кишки та є попередниками синтезу цитруліну. У дорослих цитрулін також синтезується тонкою кишкою з NH_3 і CO_2 за участю ферментів орнітинкарбоамілофосфатсинтетази I, орнітинтранскарбоамілази і поставляється в нирки та інші тканини для синтезу аргініну. Цитрулін, що надходить із крові, під дією АСС та АСЛ перетворюється в нирках на аргінін. Нирка також експресує аргінази (каталізують гідроліз L-аргініну з утво-

ренням орнітину та сечовини), але аргінази та ферменти біосинтезу аргініну локалізовано окремо, в межах різних частин нефрона, так, аби коекспресія цих антагоністичних ферментативних метаболічних шляхів у межах однієї клітини була відсутня або була обмеженою. Синтез аргініну *de novo* в дорослих становить лише 5-15% ендogenous пулу, головна складова якого — деградація білків тіла. У здорових дорослих ендogenous синтез аргініну не відіграє головної ролі в регулюванні його гомеостазу. Крім того, ендogenous утворення (*de novo* і внаслідок деградації білків організму) аргініну забезпечує його достатню кількість без потреби в надходженні ззовні. Але за певних умов, включаючи запалення, дисфункції тонкої кишки або нирок, ендogenous синтез не може забезпечити достатню кількість аргініну, яка відповідала б метаболічним вимогам [1-3]. Для дорослої людини щоденне вживання L-аргініну з їжею в середньому становить 5,4 г [4]. Через високу активність аргіназ до 40% аргініну, що надходить з їжею, руйнується в процесі абсорбції, а більша його частина надходить у ворітну вену. Залежно від віку та раціону концентрація L-аргініну в плазмі крові людини та тварин коливається в межах від 95 мкмоль/л до 250 мкмоль/л.

Катаболізм аргініну

Аргінін як субстрат використовується декількома метаболічними шляхами, більшість з яких функціонують у межах однієї й тієї ж клітини. Залежно від конкретного органа або типу клітин аргінін є попередником різних молекул, включаючи NO, креатин, сечовину, поліаміни, L-пролін, L-орнітин, глутамат і агматин [1].

Доступність аргініну різним метаболічним шляхам залежить від його здатності проходити крізь плазматичні та мітохондріальні мембрани. Транспорт аргініну крізь клітинну мембрану здійснюється за участю катіонних амінокислотних транспортерів CAT-1/2/3. Основним є CAT-1, активність якого зростає з підвищенням рівня позаклітинного аргініну або під впливом специфічних стимулів. Зміни функції CAT здатні різною мірою обмежувати в клітинах доступність аргініну для індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) [1].

L-аргінін є субстратом для синтаз оксиду азоту (NOS), які продукують оксид азоту (NO). NO, що утворюється в ендотелії судин ендотеліальною NOS (eNOS), відповідає за релаксацію

гладеньких м'язів і необхідний для зниження артеріального тиску. L-аргінін також використовується клітинами імунної системи, де NOS продукує NO для клітинного сигналіngu або окислювальних бактерицидних дій [5].

Ендотеліальний оксид азоту / NO-синтетази (NO/NOS)

Оксид азоту (NO) виконує ключові регуляторні функції, включаючи вазодилатацію та поглинання глюкози. Зниження продукції NO може призвести до клітинної дисфункції, гальмування кровотоку, порушення секреції інсуліну та транспорту глюкози, посилення резистентності до інсуліну та гіпертонії, а також до діабету. Утворення NO пригнічується на тлі серцево-судинних і метаболічних захворювань, викликаючи серйозні порушення [6]. До числа механізмів, що становлять підґрунтя нижчої продукції/доступності NO за метаболічних і серцево-судинних захворювань, можна віднести зниження рівня інсуліну в крові, збільшення вироблення ангіотензину II, гіпергомоцистеїнемію, посилення синтезу асиметричного диметиларгінину (ADMA) та низьку концентрацію L-аргінину в плазмі [7].

Ендотеліальний оксид азоту — важливий вазореактивний чинник [5]. У вільному стані період його напівжиття становить від 6 с до 30 с, після чого він швидко руйнується. NO синтезується з L-аргінину трьома ізоформами NOS. Вони приєднують молекулярний кисень до атома азоту з термінальної гуанідинової групи L-аргінину з утворенням NO і L-цитруліну [2, 8]. Три димерних ізоформи NOS кодуються різними генами: нейрональної nNOS (тип 1 NOS, ген *NOS1*), індукцйбельної iNOS (тип 2 NOS, *NOS2*) і ендотеліальної eNOS (тип 3 NOS, *NOS3*). Ізоформи nNOS і eNOS є конститутивними. eNOS і ферменти рециркуляції аргініну ACC і ACL, катіонні амінокислотні транспортери CAT локалізовані в кавеоларних заглибленнях на ліпідних рафтах плазматичної мембрани ендотеліоцитів, де вони формують функціонально та просторово асоційований ферментний комплекс [1-3].

nNOS і eNOS регулюються транскрипційними, посттранскрипційними (мікроРНК) і посттрансляційними механізмами, включаючи фосфорилування, ацетилювання, S-нітрозилювання, S-глутатіонілювання та міжбілкові взаємодії. iNOS в основному регулюється за допомогою транскрипції генів в умовах

прозапального й окисного стресу. NOS є оксидоредуктазами, гомодимерами, що складаються з амінокінцевого оксигеназного домену, який містить сайти зв'язування субстрату — L-аргінину, кофактора тетрагідробіоптерину (BH₄), кластера гема, що містить залізо, а також домену редуктази із сайтами зв'язування для донорів електронів: нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфату (NADPH), флавін-аденін-динуклеотиду (FAD) і флавін-мононуклеотиду (FMN). Обидва домени сполучено послідовністю, яка зв'язує комплекс кальмодулін-Ca²⁺. За активації NOS флавіни в редуктазному домені переносять отримані від NADPH електрони на гем в оксигеназному домені іншого мономера, забезпечуючи зв'язування кисню (O₂) з відновленим залізом гема (Fe²⁺) і перетворення L-аргінину на NO-L-аргінін, а потім на NO та L-цитруліл [9]. Кофакторами активації eNOS виступають протопорфірин-IX, BH₄, FMN, FAD та іони Zn²⁺, що тетраїдально зв'язують мономери через цистеїнові залишки. eNOS — основна ізоформа NOS у нормальній судинній стінці [10]. Рекрутування комплексу Ca²⁺-кальмодулін необхідно для перенесення електронів. Значне збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca²⁺ необхідно, аби цей комплекс зв'язував eNOS і nNOS, тоді як зв'язування iNOS відбувається за базальних концентрацій Ca²⁺. BH₄, зв'язаний із димерами NOS, необхідний для їх стабілізації та належної каталітичної активності. В іншому випадку електрони переносяться безпосередньо на O₂, і замість NO виробляються супероксидні аніони (O₂⁻). Субклітинна локалізація NOS визначає синтез NO у компартментах і передачу сигналів по регуляторному ланцюгу специфічним ефекторам [9].

eNOS — найважливіша синтаза — синтезується як гомодимер, який транспортується до клітинної мембрани в місця утворення нею особливих інвагінацій — кавеол, де депонується у функціонально неактивному стані, зв'язуючись із кавеоліном-1 — головним білком, відповідальним за формування та підтримку форми кавеол [10]. Синтез NO вимагає точного співвідношення субстрату та кофакторів. Напруга зсуву, викликана в'язкою природою кровотоку, що тягнеться вздовж судинної стінки, активує eNOS шляхом фосфорилування різними протеїнкіназами. Akt фосфорилує eNOS по Ser1177, її основному сайту активації, а інгібуючий за-

Лекції

лишок Thr495 дефосфорилується фосфатазами PP1, PP2A та кальциневрином (PP2B) [9]. Активованій фермент потім транслокується в цитозоль. Фосфорилувати eNOS по Ser1177 можуть інші кінази, включаючи AMPK, кальцій/кальмодулін-залежну протеїнкіназу II типу та протеїнкіназу A. Фосфорилування Ser615 або Ser633 (кіназами Akt, AMPK, PKA або Pim-1) [11] і Tyr81 тирозинкіназою Src також пов'язано зі збільшенням продукції NO. І навпаки, фосфорилування по Ser114 кіназами ERK1/2, протеїнкіназою C і Tyr657 тирозинкіназою 2 β (PYK2) знижує синтез NO [9, 12].

NO дифундує в клітини гладенької мускулатури судин, активує гуанілатциклазу й індукує опосередковану cGMP (циклічний гуанозин 3',5'-монофосфат) релаксацію гладеньких м'язів шляхом активації cGMP-залежної протеїнкінази G (PKG) і подальшого фосфорилування білків калієвих каналів, зниження рівня кальцію в цитозолі та дефосфорилування легкого ланцюга міозину [4, 8]. У кінцевому підсумку це регулює регіональний кровобіг (тобто потік-опосередковану дилатацію). Інші субстрати та кофактори, необхідні для цієї реакції, включають кисень, NADPH, флавін, гем і BH₄ [4]. Останній зв'язується з гем-групою N-кінцевого оксидазного домену NOS, стабілізуючи димерну молекулу. Зв'язування переводить NOS у високий спіновий стан, збільшує активність ферменту та посилює спорідненість NOS до аргініну [13]. У нормальних умовах eNOS у присутності достатньої кількості BH₄ приймає та зберігає електрони з NADPH для перетворення косубстратів O₂ і L-аргініну на NO та L-цитрулін [14]. BH₄ приймає електрони від флавіну в C-кінцевій редуктазній ділянці NOS під час синтезу NO та L-цитруліну, діючи як важливий окислювально-відновний агент. Дисфункція на будь-якій із цих стадій, наприклад у процесі старіння, може призвести до порушення реакції, зниження біодоступності NO, ослаблення вазодилатації і змін у регіональній циркуляції та перфузії тканин [13].

NO, синтезований eNOS, виконує цілу низку функцій: 1) є одним із найпотужніших вазодилаторів, релаксуючим чинником для гастроінтестинального тракту, дихальних шляхів — проникаючи з ендотеліальних клітин у клітини гладеньких м'язів судинної стінки, він активує розчинну гуанілатциклазу, взаємодіючи з ато-

мом заліза в активному центрі ферменту, що веде до підвищення рівня cGMP, активації PKG, зниження концентрації кальцію, розслаблення судин [10, 15]; 2) опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотелій-залежних вазодилаторів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну тощо), гальмує утворення ендотеліального судинозвужувального чинника — ендотеліну-1 і вивільнення норадреналіну закінченнями симпатичних нейронів, перешкоджає здійсненню надмірних ефектів інших вазоконстрикторів (ангіотензину, тромбоксану A₂); завдяки цьому NO бере активну участь у регуляції судинного тонуусу та кровобігу (в тому числі базального), артеріального тиску, системної та регіональної гемодинаміки [15]; 3) стимулює синтез ендотеліального чинника росту й ангіогенез, але гальмує проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин (тим самим перешкоджаючи утворенню неоінтими) і гіпертрофію судин [4, 8]; 4) у невеликих концентраціях гальмує, а у високих — посилює апоптоз, пригнічує синтез позаклітинного матриксу, чим підтримує нормальну структуру судинної стінки [4, 8]; 5) чинить потужну протизапальну та антитромбогенну дію: гальмує транскрипцію прозапального ядерного чинника каппа B (NF- κ B), блокує стимульовану цитокінами експресію адгезійних молекул ендотелію (VCAM-I, E-селектин, MCP) і хемотаксичних пептидів моноцитів, зменшує прилипання, інфільтрацію, агрегацію нейтрофілів і моноцитів, перетворення останніх на макрофаги, гальмує агрегацію й адгезію тромбоцитів, експресію чинника, що активує тромбоцити; 6) має антиоксидантні властивості, перешкоджає патогенним впливам ліпопротеїнів низької щільності [4, 11]; 7) NO/NOS беруть участь в опосередкованій PKC регуляції альдостерону іонами калію, що пов'язано з підтриманням водно-сольового балансу та тонуусу судин в організмі [16].

Роль аргініну в патологічних процесах

Основним наслідком нестачі аргініну в організмі є зниження продукції NO. NO, що продукується в ендотелії судин eNOS, відповідає за релаксацію гладеньких м'язів і необхідний для зниження артеріального тиску. Будь-яке поліпшення функції ендотелію сприяє профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ). Показано, що введення L-аргініну значно зменшує систолічний і діастолічний артеріальний тиск, але у вагітних жінок знижувався

лише діастолічний артеріальний тиск. Додавка L-аргініну також значно поліпшувала функцію ендотелію судин. Важливим є вплив аргініну на імунну систему. Пацієнти, які отримували внутрішньовенну терапію L-аргініном, демонстрували значне збільшення кількості CD4+ лімфоцитів (Т-хелперів) [2, 3].

L-аргінін і серцево-судинна система. У фізіології та патофізіології ССС ефект NO є ключовим в ендотелій-залежній дилатації судин [2, 3] – рис. Показано, що інгібування NOS і, отже, зниження продукції NO викликає гіпертонію та гіпертрофію серця, призводить до розвитку атеросклерозу. L-аргінін є єдиним попередником синтезу NO, а його катаболічні ферменти, які справляють найбільший вплив на ССС, – це NOS та аргіназа [2, 3, 17]. L-аргінін є субстратом для NOS, яка перетворює його на L-цитрулін із вивільненням NO. Із цитруліну L-аргінін може бути відновлений ферментами АСС та АСЛ [2, 3], але може руйнуватися аргіназами. Зниження біодоступності NO внаслідок зменшення продукції NOS або утворення активних форм кисню (ROS) пов'язано з розвитком різних судинних порушень [18], включаючи вазоконстрикцію, агрегацію тромбоцитів та утворення тромбу, адгезію лейкоцитів, проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин судин (VSMC) [19]. Крім того, ендотеліальну дисфункцію (ЕД), що виникає на ранніх стадіях розвитку атеросклерозу, також пов'язано з порушенням біодоступності NO [19, 20]. Біологічну активність NO пригнічують численні чинники, такі як зниження поглинання L-аргініну, зменшення вмісту кофакторів NOS (Ca^{2+} , кальмодулін, BH_4), пригнічення потоку електронів (NADPH, флавін), пригнічення експресії NOS [18, 19].

Короткочасне та хронічне введення L-аргініну поліпшувало функцію ендотелію на тваринних моделях гіперхолестеринемії та атеросклерозу [21]. Підвищення його концентрації в плазмі приводить до збільшення продукції як судинного, так і системного NO. Дослідження VSMC показали, що обмежувальним чинником для посилення синтезу NO за допомогою iNOS є можливість рециклінгу L-аргініну [2, 3]. Показано, що активність iNOS залежить від концентрації позаклітинного L-аргініну. Можливість існування внутрішньоклітинного пулу L-аргініну, недоступного для iNOS, унаслідок чого позаклітинний аргінін необхідний для

активності iNOS і продукції NO, отримало назву «парадоксу L-аргініну» та належить до конкретної ситуації, коли додавка L-аргініну стимулює активність NOS і вироблення NO, навіть якщо рівень L-аргініну в плазмі знаходиться у фізіологічних межах [18].

Ендокринні механізми також можуть сприяти вазодилатації, викликаній L-аргініном. Високі внутрішньовенні дози L-аргініну стимулюють секрецію гормону росту (GH). GH та інсулін, вивільнення якого також стимулюється L-аргініном, можуть викликати вазодилатацію [18].

Внутрішньовенна інфузія L-аргініну або D-аргініну викликала вазодилатацію. Це дозволяє припустити, що такий ефект пов'язаний з осмолальністю або рН, а не лише з посиленням утворення ендотеліального NO. Вазодилатація була значною тільки за високих концентрацій L-аргініну в плазмі – від мікро- до мілімолярних [22].

Системне або пероральне введення L-аргініну поліпшує серцево-судинну функцію та зменшує ішемію серця в пацієнтів, які мають захворювання коронарних артерій, а також приводить до зниження артеріального тиску та судинного опору в нирках у пацієнтів із гіпертонічною хворобою і нормальною або порушеною функцією нирок. Хоча концентрація L-аргініну в плазмі в пацієнтів із гіперхолестеринемією залишається незмінною, пероральне або внутрішньовенне введення L-аргініну може відновити ендотеліальну функцію в них.

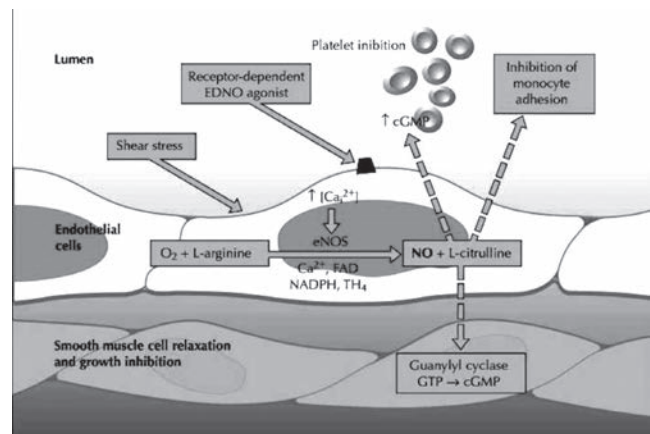


Рис. Схема дії аргініну та NO в стінці кровоносної судини (beloveshkin.com): в ендотелії eNOS окисляє аргінін до NO та цитруліну; NO протидіє запальному процесу (в даному випадку викликаного напругою зсуву), пригнічуючи адгезію моноцитів, формування тромбу та релаксуючи шар гладеньком'язової мускулатури, що лежить нижче.

Лекції

Існує думка, що атеросклероз викликано нестачею L-аргініну, найімовірніше, через порушені: взаємозв'язок між лізином і L-аргініном і взаємодію між метаболізмом естрогену та L-аргініну [18]. L-аргінін бере участь у профілактиці атеросклерозу й ефективно знижує негативний вплив вже присутніх атеросклеротичних змін. Так, він уповільнює адгезію моноцитів до ендотелію, знижує артеріальний тиск у деяких пацієнтів із гіпертонією та повертає ендотеліальну функцію до норми в пацієнтів із гіперхолестеринемією.

Отже, L-аргінін має високий функціональний пріоритет у продукції NO, а отже, у фізіології ССС. Регуляція біодоступності NO після застосування препаратів L-аргініну має вирішальне значення для розробки нових стратегій лікування ССЗ. L-аргінін є одним із можливих терапевтичних засобів для корекції різних серцево-судинних порушень.

L-аргінін і цереброваскулярна система. Фенотипи ендотеліальних клітин по-різному регулюються в просторі та часі, визначаючи феномен гетерогенності ендотелію. Церебральний ендотелій, імовірно, є одним із найбільш специфічних типів, оскільки він є найважливішим елементом гематоенцефалічного бар'єру. ЕД головного мозку бере участь у патофізіології низки неврологічних захворювань [23].

На додаток до атеросклерозу, дисфункція ендотелію системи мозкового кровообігу може бути залученою до патогенезу церебральних захворювань дрібних судин і хвороби Альцгеймера. Порушення NO-залежної вазодилатації може також збільшити ділянку пошкодження під час інсульту через порушення колатерального кровообігу [24]. Церебральна авторегуляція підтримує постійний кровобіг (CBF) через мозок попри зміни середнього артеріального тиску та залежить, принаймні частково, від змін локальної концентрації L-аргініну в мозку та швидкості його метаболізму [25]. Авторегуляція мозкового кровообігу складається з механо- та хеморегуляції. Хеморегуляція прямо корелює із сироватковим рівнем CO_2 і, на відміну від механорегуляції, не залежить від змін середнього артеріального тиску. Механорегуляція залежить від трансмурального градієнта тиску й ендотеліальної вазодилатації. Механорегуляція є основним контролюючим механізмом CBF. Відомо, що ендотеліальна вазодилатація великих арте-

рій найбільше виражена в судинній мережі глобального мозку [23]. Нормальна функція ендотелію має вирішальне значення для регуляції CBF. Дисфункціональний церебральний ендотелій виділяє менше NO, внаслідок чого порушується розслаблення клітин гладеньких м'язів дрібних артерій. Найважливішою роллю L-аргініну є його вплив на ендотеліальні клітини судин мозку, а отже, на кровобіг. Внутрішньовенне введення L-аргініну викликає розширення судин та збільшення кровобігу в системі мікроциркуляції. До того ж показано, що L-аргінін відіграє роль у зниженні тромботичної активності, проліферації клітин, запалення та інших процесів, які призводять до порушень судинної системи мозку.

Доведено, що використання L-аргініну є безпечним. NO відомий як найефективніший вазодилататор та основний предиктор судинного тону в цереброваскулярній системі [26]. Із трьох ізоформ NOS саме eNOS є основою NO-опосередкованої вазодилатації мозкових артерій та артеріол [23]. Показано, що eNOS-залежне продукування NO в ендотелії мозку знижує активність симпатичної нервової системи й артеріальний тиск у щурів. Аналогічно надекспресія eNOS у ростральній вентролатеральній частині довгастого мозку й ядрах солітарного тракту зменшує артеріальний тиск та активність симпатичного нерва. Нові дані, отримані від прямого виміру симпатичної нервової активності з використанням імплантованих електродів, вказують, що екзогенний NO може зменшити вплив симпатичної нервової системи на серце [27, 28]. Є також дані, що зниження біодоступності NO в паравентрикулярному ядрі посилює розрядку ниркового симпатичного нерва. Зниження рівнів NO може збільшити симпатичний вплив на нирку через посилення специфічного пригнічення eNOS-залежного продукування NO в паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса, що підвищує реакцію ниркового симпатичного нерва (RSNA). Пригнічення NOS шляхом внутрішньовенного введення NG-метил-L-аргініну також збільшує RSNA [29].

Церебральна ендотеліальна функція може бути різною на різних цереброваскулярних ділянках. Крім того, деякі ділянки мозку можуть бути більш схильними до ішемії та інсульту. Відзначено більші частоту та поширеність інсульту серед чоловіків. Визначення

цереброваскулярної реактивності на L-аргінін (CVR-L-Arg) є унікальним, недорогим, багатобічним неінвазивним методом обстеження, який може надати засоби для оцінки функції ендотелію головного мозку у фізіологічних і патологічних станах. Порівняння CVR-L-Arg у кровообігу передньої та задньої частин мозку в здорових молодих чоловіків і жінок показало, що CVR-L-Arg була значно вищою в задній мозковій артерії (РСА), ніж у середній мозковій артерії (МСА). Крім того, CVR-L-Arg була більш вираженою в жінок, ніж у чоловіків, у РСА та МСА. Нижча CVR-L-Arg (а отже, й нижча ендотеліальна функція головного мозку) в кровообігу передньої частини мозку в чоловіків можуть пояснювати більшу частоту ішемії й інсультів у них [23].

Цереброваскулярна дисфункція, викликана екзогенними стресовими чинниками, включає внутрішньочерепну гіпертензію, гіпоперфузію та запалення головного мозку. Лікування L-аргініном одразу після стресу значно поліпшувало виживання тварин, зменшувало внутрішньочерепну гіпертензію та збільшувало вміст метаболітів NO, глутамату, гліцерину, лактат-пірувату та дигідроксибензойної кислоти в гіпоталамусі. Зумовлені екзогенними чинниками підвищені рівні прозапальних IL-1 β і TNF- α в гіпоталамусі також знижувалися на тлі лікування L-аргініном. Навпаки, рівні проти-запального IL-10 у гіпоталамусі значно підвищувалися. Результати показують, що L-аргінін може ослаблювати негативний вплив екзогенних стресових чинників за рахунок зниження цереброваскулярної дисфункції та запалення мозку [30].

L-аргінін і діабет. Діабет 2-го типу (ЦД2) став глобальною проблемою охорони здоров'я, яка зачіпає близько 425 мільйонів людей у всьому світі. Це в перспективі може викликати безліч ускладнень і призвести до більшої смертності. Наразі немає доступних ліків для ефективної профілактики діабету. L-аргінін як попередник NO відіграє важливу роль у гомеостазі, імунитеті, розмноженні, рості, затримці старіння людини та тварин. Дедалі більше клінічних даних свідчать, що харчові добавки з L-аргініном можуть зменшувати ожиріння, знижувати артеріальний тиск, окислювальні процеси, ЕД, сповільнюючи прогресування переддіабету в клінічно виражений

ЦД2. Потенційним молекулярним механізмом може бути модулювання гомеостазу глюкози, стимулювання ліполізу, підтримання рівнів гормонів, ослаблення інсулінорезистентності на етапі переддіабету. Можливий сигналінг дії L-аргініну, ймовірно, включає в себе шлях L-аргінін/NO, через який можуть бути активовані інші клітинні сигнальні каскади [31]. Накопичені дані показали, що L-аргінін може потенційно запобігати розвитку та полегшувати перебіг ЦД2 шляхом відновлення чутливості до інсуліну.

Слід зазначити, що за ЦД2 вміст антагоніста L-аргініну — ADMA (асиметричний диметиларгінін — ендогенний чинник, що пригнічує синтез NO) збільшувався в плазмі у 2,5 рази, що було пов'язано зі зниженням NO-залежної функції — вазодилатації плечової артерії після індукованої ішемією гіперемії [32]. Кількість ADMA в плазмі збільшувалася й у відповідь на приймання їжі з високим вмістом жиру, що також було пов'язано зі зменшенням ступеня вазодилатації. Ці зміни асоціювалися з підвищенням рівня тригліцеридів у плазмі крові та тригліцеридів, що входять до складу ліпопротеїнів дуже низької щільності. Зростання вмісту ADMA за діабету супроводжувалося порушенням ендотелій-залежної релаксації та поганим метаболічним контролем. Підвищена концентрація ADMA може викликати пов'язану з діабетом ЕД і макроангіопатії. Цікаво відзначити, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, але не глітазони, знижували рівні ADMA в плазмі за ЦД2 попри те, що глітазони поліпшували функцію ендотелію та зменшували експресію маркерів запалення [33].

Ендотеліальні клітини виробляють NO — вазодилататор та антиагрегатний чинник тромбоцитів, концентрація якого знижується в пацієнтів із гіпертонією та ЦД2. Дієти, збагачені вуглеводами та насиченими жирами, зменшують утворення NO, викликають ЕД і підвищують опір периферичних судин. Рівні ADMA в крові підвищено в пацієнтів з ожирінням, дисліпідемією, гіпертонією, ЦД2, гестаційним ЦД і прееклампсією. Підвищення кількості ADMA в крові, мабуть, передре розвитку гіпертонії та ЦД2. Рівні ADMA в крові корелювали з неконтрольованою гіперглікемією, діабетичними мікро- та макроангіопатіями. Добавка L-аргініну знижує ЕД і відновлює нормальний

Лекції

опір периферичних судин за рахунок зниження рівня ADMA в крові та посилення продукції NO [33].

L-аргінін стимулює секрецію різних гормонів, включаючи GH, інсулін, глюкагон, адреналін, норадреналін і пролактин [34]. Інсулін, у свою чергу, стимулює експресію CAT-1 і транспорт L-аргініну в ендотеліальні клітини. Тому у хворих на діабет знижується вміст L-аргініну та NO в клітинах судин [35]. Тривале пероральне введення L-аргініну підвищує чутливість до інсуліну та метаболізм глюкози з одночасним поліпшенням функції ендотелію в пацієнтів із ЦД2 [36]. L-аргінін (6,4 г/добу) значно збільшує регресію до нормальної толерантності до глюкози, підвищуючи чутливість до інсуліну в пацієнтів, а також у деяких моделях діабету та в щурів з ожирінням [37]. Здатність L-аргініну послаблювати ефекти метилглюксалу, реактивного метаболіту глюкози та попередника кінцевих продуктів глікування (AGE), може становити підґрунтя позитивних ефектів приймання L-аргініну в людей із діабетом [38]. Як D-аргінін, так і L-аргінін можуть послаблювати експресію аргінази I і II, окислювальний стрес, ЕД та утворення AGE, викликане метилглюксалем і високим вмістом глюкози. L-аргінін може запобігати індукованій метилглюксалем дисфункції β -клітин підшлункової залози, а також знижувати поглинання глюкози жировою тканиною [38], що потенційно пояснює підвищення чутливості до інсуліну [36, 38].

Показано, що пероральне приймання L-аргініну може посилювати транскрипцію гуанозинтрифосфатциклогідролази I, першого ферменту в синтезі BH_4 de novo, збільшуючи утворення BH_4 і NO, а також знижуючи рівень глюкози в плазмі за діабету 1-го типу в щурів. BH_4 , один із найсильніших антиоксидантів у клітині, відіграє вирішальну роль не лише в збільшенні швидкості синтезу NO за допомогою eNOS, а й у зменшенні утворення O_2^- в ендотеліальних клітинах. Підвищення рівня як субстрату eNOS, L-аргініну, так і її критичного кофактора, BH_4 , є необхідним для забезпечення адекватного синтезу NO в ендотелі [36].

L-аргінін та ожиріння. Ожиріння пов'язано зі зниженням транспорту L-аргініну навіть за відсутності метаболічного синдрому [39]. Поширеним наслідком ожиріння є гіпертензія, яка спостерігається за ожиріння

приблизно в 75% і 65% випадків у чоловіків і жінок відповідно. Часто суб'єкти з ожирінням є стійкими до стандартних антигіпертензивних препаратів, а погане розуміння точних механізмів, що становлять підґрунтя зв'язку між ожирінням і гіпертонією, перешкоджає розвитку нової та ефективної терапії. Виявлено, що ожиріння пов'язано зі зменшенням біодоступності NO, викликаного порушенням транспорту L-аргініну, та що посилення перенесення ендотеліального аргініну запобігає експериментальній гіпертензії, викликаній ожирінням [40]. Результати інших досліджень також дають чіткі докази, що ЕД відіграє важливу роль у патогенезі гіпертонії, пов'язаної з ожирінням [40]. Додаток L-аргініну значно поліпшувала ендотеліальну функцію судин. Для пацієнтів із гіпертонічною хворобою використання L-аргініну помітно знижувало як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск. Ці дані отримано в понад 600 000 учасників, тому можна стверджувати, що помірні зміни в артеріальному тиску є клінічно значущими, оскільки зниження систолічного артеріального тиску на 5 мм рт. ст. пов'язано зі зниженням ризику інсульту на 14% і на 9% — ризику ішемічної хвороби серця [5, 41].

Добре відомо, що NO знижує окислювальний стрес, і показано, що зниження рівня NO разом із посиленням окислювального стресу може провокувати розвиток гіпертонічної хвороби, асоційованої з ожирінням [42]. Посилення специфічного для ендотелію транспорту аргініну може запобігти окислювальному стресу на додаток до збільшення біодоступності NO [28].

Хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є відмінною рисою гіпертонії, пов'язаної з ожирінням [43]. У розвитку гіпертонії задіяно як нирковий, так і нейрогенний механізми [23]. Зокрема, посилений симпатичний відтік, хронічна активація РААС, окислювальний стрес і зниження доступності NO, надто в нирках, можуть бути ланками патогенезу гіпертонічної хвороби, пов'язаної з ожирінням. Порушення транспорту L-аргініну за ожиріння може знизити біодоступність NO і тим самим посилити окислювальний стрес і симпатичний відтік, викликати активацію РААС і посилити наступні прогіпертензивні ефекти симпатичної нервової

системи та РААС — порочне коло, що веде до гіпертонії. За ожиріння L-аргінін/NO можуть пом'якшити ефекти РААС через 2 механізми: по-перше, NO може знизити активацію РААС, і, по-друге, NO може буферизувати індуковану ангіотензином II периферичну вазоконстрикцію. Відповідно, стратегії лікування, які збільшують вміст L-аргініну й утворення NO, ймовірно, будуть корисними за гіпертонії, пов'язаної з ожирінням [28].

Дедалі більше даних свідчать, що приймання аргініну ефективно зменшує кількість білої жирової тканини в щурів з ожирінням і в пацієнтів з ожирінням та ЦД2. Отже, аргінін можна використовувати для профілактики й лікування ожиріння та пов'язаного з ним метаболічного синдрому.

L-аргінін і діабетична нейропатія.

Діабетична нейропатія (ДН) є характерним, поширеним, незворотним на пізніх стадіях ускладненням ЦД1 і ЦД2 [44]. ДН мають 30% госпіталізованих і 20% осіб, які не є госпіталізованими з діабетом. Вона може проявлятися навіть в осіб з аномальною толерантністю до глюкози, що є переддіабетичним станом [45]. ДН є найпоширенішою формою нейропатії у розвинених країнах і провідною причиною не-травматичних ампутацій [46].

У патогенезі ДН задіяно декілька сигнальних каскадів, в яких беруть участь циклооксигеназа-2 та оксид азоту [46]. Патолофізіологія ДН включає: посилення окислювального стресу, що спричиняє утворення кінцевих продуктів глікування (AGE), накопичення поліолів, гальмування ефектів NO та порушення функції ендотелію, пригнічення активності Na^+/K^+ -АТФази та гомоцистеїнемію. У гіперглікемічному середовищі не лише швидше руйнуються нервові клітини, але й порушуються механізми їх відновлення. За експериментального діабету також відзначається знижений рівень нейротропних агентів, включаючи нервовий та інсуліноподібний чинники росту [45].

Судинні чинники також беруть участь у патогенезі ДН. Нервовий кровобіг зменшується за експериментальної діабетичної нейропатії, і численні дослідження свідчать, що це може бути опосередковано змінами в метаболізмі NO. Вивчення нервового кровобігу та активності NOS у мікросудинному середовищі, що «обслуговує» периферичні нерви в

діабетичних щурів, показало, що гіперглікемія та N-нітро-L-аргінін, інгібітор NOS, провокували значне послаблення нервового кровобігу порівняно з контролем. L-аргінін знімав гальмування NOS і відновлював приплив крові до нервів [45].

Дослідження на тваринах також виявило порушення функціонування нейрональної синтази оксиду азоту (nNOS) за експериментального діабету. Зниження експресії nNOS було пов'язано з посиленням нейропатичного болю. NO відіграє важливу роль у контролі Na^+/K^+ -АТФазної активності, зниження якої пов'язано з патогенезом ДН. Показано, що внаслідок гіперглікемії утворюється надлишок радикалів супероксиду в ендотелії, що призводить до зниження стимуляції NO Na^+/K^+ -АТФазної активності. Цей ефект гальмується L-аргініном [45].

Результати досліджень вказують на профілактичний ефект L-аргініну, що спостерігався в діабетичних щурів як на рівні поведінки, так і на рівні гістології. На молекулярному рівні аргінін пригнічував спинномозкову мiРНК-155 та її мішень, що знаходиться нижче в регуляторному ланцюгу – NO [46].

Показано, що L-аргінін запобігає механічній гіпералгезії, тактильній і термічній алодинії в щурів з індукованим стрептозотоцином діабетом і нейропатією шляхом нормалізації концентрації NO та підвищення концентрації агматину в плазмі крові. Пероральне введення L-аргініну також зменшувало полідипсію, поліурію, виділення азоту із сечею та незначно обмежувало гіпоінсулінемію [44].

Отже, за ЦД приймання аргініну може бути оригінальною терапевтичною альтернативою без серйозних побічних ефектів для запобігання виникненню нейропатичного болю. Отримані дані підкреслюють терапевтичні мішені та визначають профілактичний підхід до лікування ДН.

L-аргінін і старіння. У літніх людей периферичний опір судин зростає, і артерії втрачають здатність до ефективної дилатації через ЕД. Ця судинна сенесценція зумовлює збільшення ризику ССЗ у процесі старіння [4]. Останнім часом значна увага приділяється здатності L-аргініну впливати на функцію ендотелію судин. Із віком виникає поширена дисфункція судин, яка проявляється в ослабленні

Лекції

дилататорної здатності периферичних судин, зумовленому ЕД. Ендотелій судин є одноклітинним шаром, відповідальним за численні автокринні, паракринні й ендокринні функції, включаючи регуляцію судинного тонуусу, запалення судин, клітинний ріст, тромбоз і функції тромбоцитів. NO, потужний вазоактивний чинник, що вивільняється ендотеліальними клітинами у відповідь на напругу зсуву, відіграє ключову роль у підтримці судинної стінки в спокійному стані за допомогою пригнічення запалення, клітинної проліферації та тромбозу [47, 48]. ЕД, пов'язана зі старінням, може бути результатом зниження як утворення NO, так і його біодоступності. Втрата NO сприяє переходу судинної стінки від спокійного стану до активованого. Експресія клітинами судин хемокінів, цитокінів і молекул адгезії збільшується, що призводить до залучення лейкоцитів, агрегації тромбоцитів та ініціації атеросклеротичного процесу. ЕД розвивається на ранніх стадіях атерогенного процесу та є основним чинником розвитку будь-яких морфологічних атеросклеротичних змін [4, 47].

Напруга зсуву активує eNOS за допомогою фосфорилування. NO дифундує в клітини гладенької мускулатури судин та індукує релаксацію гладеньких м'язів [8], що регулює регіональний кровобіг. У процесі старіння може знижуватися доступність NO, ослаблюватися вазодилатація та змінюватися регіональна циркуляція і перфузія тканин [4]. Зменшення кількості аргініну може обмежувати швидкість утворення NO, а згодом і ендотелій-залежну вазодилатацію. Наразі вивчається можливість використання L-аргініну як профілактичного засобу для захисту судинної мережі від руйнівних наслідків старіння та хвороб [4].

На відібраних популяціях пацієнтів похилого та старечого віку з ЕД і зменшеними запасами L-аргініну показано, що додавання останнього до комплексної терапії може поліпшувати судинну функцію за рахунок збільшення вмісту NO. L-аргінін може також відновити функцію ендотелію за допомогою допоміжних ефектів щодо системної гормональної модуляції (GH) і протизапальних/антиоксидантних змін в ендотеліальних клітинах [4].

Вплив аргініну на агрегацію тромбоцитів. Виявлено виражене пригнічення агрегації тромбоцитів, індукованої аденозин-5'-

дифосфатом (ADP), колагеном або тромбіном, як після перорального, так і після ів введення L-аргініну кролям. На кролях із гіперхолестеринемією також показано, що тривале введення цієї амінокислоти значно пригнічує індуковану ADP-агрегацію тромбоцитів. Подібні дані отримано й на щурах з алоксановим діабетом і на свинях. Отже, результати досліджень на тваринних моделях ясно показують гальмівну роль L-аргініну щодо активності тромбоцитів [49, 50].

Клінічні дослідження також свідчать про вплив L-аргініну на агрегацію тромбоцитів. Після введення L-аргініну протягом 7 днів для лікування периферичних артеріальних обструктивних захворювань спостерігали пригнічення спонтанної, колаген- і ADP-індукованої агрегації тромбоцитів. Терапія цією амінокислотою знижувала здатність тромбоцитів до агрегації в пацієнтів із гіперхолестеринемією, ЦД2 та артеріальною гіпертензією. Відзначено нормалізацію колаген-індукованої агрегації в пацієнтів із підвищеним рівнем холестерину після перорального введення L-аргініну. Його позитивний ефект спостерігався також щодо гострої коронарної недостатності. Препарат поліпшував ендотеліальну функцію та пригнічував ADP-індуковану агрегацію тромбоцитів [49].

Отже, отримані результати показують, що L-аргінін може модифікувати гемостаз шляхом пригнічення коагуляції й активації фібринолізу.

Інші ефекти L-аргініну. L-аргінін регулює множинні метаболічні шляхи, пов'язані з метаболізмом жирних кислот, глюкози, амінокислот і білків за допомогою передачі сигналів у клітинах і контролю експресії генів. Крім того, аргінін регулює перехресні взаємодії між адипоцитами та м'язами і розподіл енергії через секрецію цитокінів та гормонів. Аргінін підсилює експресію й активність AMP-активованої протеїнкінази (AMPK), тим самим модулюючи енергетичний баланс і ліпідний обмін у бік зменшення кількості триацилгліцеридів [51].

Зараз аргінін визнаний фізіологічно важливою поживною речовиною для підтримки репродуктивної функції в чоловіків і жінок [51].

L-аргінін також використовується клітинами імунної системи та може допомогти знизити рівень інфікування, надто в ситуаціях,

пов'язаних із порушенням імунної функції, таких як хірургічне втручання або серйозне захворювання [52]. Для хірургічних або лікарняних пацієнтів показано, що L-аргінін значно (на 40%) зменшує можливість зараження лікарняною інфекцією та виникнення інфекційних ускладнень, включаючи пневмонію, абсцес черевної порожнини, септичний шок, фасцит та інфекції сечостатевого тракту. Імунні клітини використовують L-аргінін для продукування NO (через iNOS) для посилення клітинної імунної функції шляхом модуляції утворення цитокінів, а також проліферації та диференціювання лімфоцитів. У пацієнтів, які приймали препарати аргініну, кількість CD4+ Т-клітин значно збільшувалася [5].

Останнім часом велика увага приділяється впливу порушень метаболізму L-аргініну на канцерогенез та імунну систему. L-аргінін необхідний для дозрівання дзета-рецептора Т-клітин (TCR ζ), а його відсутність позбавляє Т-клітини здатності взаємодіяти з пухлинними антигенами. У мієлоїдних клітинах-супресорах вміст L-аргініну виснажується через високий рівень експресії аргінази, а їх кількість збільшується в 4-10 разів залежно від типу раку. Показано, що L-аргінін необхідний для виживання та прогресії аргінін-ауксотрофних пухлин. Проте прогресія неауксотрофних щодо аргініну пухлин не залежить від екзогенного L-аргініну, оскільки ці пухлини мають активність АСС1 і здатні продукувати L-аргінін із цитруліну. Клінічні дослідження підтвердили високу ефективність терапії ауксотрофних за аргініном пухлин, заснованої на елімінації L-аргініну. Додавання L-аргініну може поліпшити результати лікування пацієнтів із неауксотрофним за аргініном раком [53].

L-аргінін впливає на синтез білка та прискорює загоєння ран, посилюючи синтез проліну, що важливо для утворення колагену, а також синтез поліамінів, які сприяють росту клітин, проліферації та диференціюванню [54]. Як зазначалося, L-аргінін стимулює секрецію декількох анаболічних гормонів, таких як інсулін, гормон росту та інсуліноподібний чинник росту [55].

Відомо, що концентрація L-аргініну значно знижується в жінок із гестаційною гіпертензією або преєклампсією [56]. Також у них значно знижено рівні циркулюючого NO. Відзначено,

що у вагітних із преєклампсією збільшуються рівні супероксиду, який швидко реагує з NO, що призводить до значного скорочення пулу NO в циркуляції та подальшого підвищення артеріального тиску. Тому збільшення продукування NO з використанням L-аргініну може подолати окислювальні ефекти супероксиду та значно знизити артеріальний тиск [5].

Висновки

Структура молекули L-аргініну передбачає його участь у великій кількості клітинних процесів. Він знаходиться в активних ділянках багатьох білків. Його структура є сприятливою для зв'язування фосфатного аніону і тому каталізує реакції фосфорилування. Аргінін відіграє важливу роль у підтримці заряду багатьох білків. Він сприяє детоксикації аміаку, секретії гормонів і бере участь у підтримці імунної системи. Перетворення аргініну на NO сприяє лікуванню різних патологій, таких як серцево-судинні захворювання, захворювання периферичних судин, еректильна дисфункція, атеросклероз, стенокардія, мігрень, шляхом посилення вазодилатації. Аргінін прискорює синтез білків, контролює виснаження тканин у людей із міопатією, а також стимулює продукування сперми. L-аргінін може справляти комплексну дію на тромбоцити, коагуляцію та фібринолітичні системи [57, 58]. Тому слід враховувати терапевтичний потенціал L-аргініну та продовжувати вивчення можливостей його використання як перспективного профілактичного засобу щодо прогресування судинної дисфункції, пов'язаної зі старінням, діабетом і серцево-судинними захворюваннями. Особливу увагу слід приділити спроможності L-аргініну модулювати системне запалення, що, у свою чергу, може справити позитивний вплив на ендотеліальну функцію судин.

Список використаної літератури

1. Литвяков АМ, Сергієвич АВ. Аргинин-зависимые механизмы в патогенезе атеросклероза. Весті НАН Беларусі. 2013;1:103-12. (Litvyakov AM, Sergiyevich AV. Arginine-dependent mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis. Vestsi NAN Belarusi. 2013;1:103-12).
2. Morris SM Jr. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases. Br J Pharmacol. 2009;157(6):922-30.
3. Morris SM Jr. Arginine metabolism revisited. J Nutr. 2016;146(12):2579S-86S.
4. Heffernan KS, Fahs CA, Ranadive SM, Patvardhan EA. L-arginine

Лекції

- as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(1):17-23.
5. McRae MP. Therapeutic benefits of L-Arginine: an umbrella review of meta-analyses. *J Chiropr Med.* 2016;15(3):184-9.
 6. Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, De Vito G, Boreham C, Susta D, et al. Differential nitric oxide levels in the blood and skeletal muscle of type 2 diabetic subjects may be consequence of adiposity: a preliminary study. *Metabolism.* 2012;61(11):1528-37.
 7. Rodrigues-Krause J, Krause M, Rocha IMGD, Umpierre D, Fayh APT. Association of L-Arginine supplementation with markers of endothelial function in patients with cardiovascular or metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;11(1):E15.
 8. Michael SK, Surks HK, Wang Y. High blood pressure arising from a defect in vascular function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(8):6702-7.
 9. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(5):292-316.
 10. Марков ХМ. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология.* 2005;6:87-95. (Markov KhM. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologiya.* 2005;6:87-95).
 11. Chen M, Yi B, Zhu N, Wei X, Zhang GX, Huang S, et al. Pim1 kinase promotes angiogenesis through phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase at Ser633. *Cardiovasc Res.* 2016;109:141-50.
 12. Bibli SI, Zhou Z, Zukunft S, Fisslthaler B, Andreadou I, Szabo C, et al. Tyrosine phosphorylation of eNOS regulates myocardial survival after an ischaemic insult: role of PYK2. *Cardiovasc Res.* 2017;113:926-37.
 13. Heffernan KS, Vieira VJ, Valentine RJ. Microvascular function and ageing L-arginine, tetrahydrobiopterin and the search for the fountain of vascular youth. *J Physiol.* 2008;586(8):2041-2.
 14. Delp MD, Behnke BJ, Spier SA, Wu G, Muller-Delp JM. Ageing diminishes endothelium-dependent vasodilatation and tetrahydrobiopterin content in rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol.* 2008;586(4):1161-8.
 15. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(9):906-11.
 16. Kovzun EI, Lukashenia OS, Pushkarev VM, Mikosha AS, Tronko MD. Effect of ions of potassium and lithium on NO synthase expression in the human adrenal cortex. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(3):332-4.
 17. Stojiljkovic M, Zakula Z, Koricanac G, Milosavljevic T, Tepavcevic S, Sudar E, et al. Regulation of cardiac nitric oxide synthase in acute type i diabetes: modulation of L-arginine availability and arginase activity. *Adv Sci Lett.* 2012;5(20):566-74.
 18. Sudar-Milovanovic E, Obradovic M, Jovanovic A, Zaric B, Zafirovic S, Panic A, et al. Benefits of L-arginine on cardiovascular system. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(2):94-103.
 19. Dobutovic B, Smiljanic K, Soskic S, Dungen H-D, Isenovic ER. Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases. *The Open Nitric Oxide J.* 2011;3:65-71.
 20. Flammer AJ, Luscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13122.
 21. Bode-Boger SM, Scalera F, Ignarro LJ. The L-arginine paradox: importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol Ther.* 2007;114(3):295-306.
 22. Boger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007;137(6 Suppl 2):1650S-5S.
 23. Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. *Biomed Res Int.* 2014;2014:601515.
 24. Karlsson WK, Sørensen CG, Kruuse C. L-arginine and l-NMMA for assessing cerebral endothelial dysfunction in ischaemic cerebrovascular disease: A systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017;44(1):13-20.
 25. Czarnicka A, Aleksandrowicz M, Jasiński K, Jaźwiec R, Kalita K, Hilgier W, et al. Cerebrovascular reactivity and cerebral perfusion of rats with acute liver failure: role of L-glutamine and asymmetric dimethylarginine in L-arginine-induced response. *J Neurochem.* 2018;147(5):692-704.
 26. Andresen J, Shafi NI, Bryan RM Jr. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol.* 2006;100(1):318-27.
 27. Ramchandra R, Hood SG, May CN. Central exogenous nitric oxide decreases cardiac sympathetic drive and improves baroreflex control of heart rate in ovine heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307:R271-80.
 28. Rajapakse NW, Head GA, Kaye DM. Say NO to obesity-related hypertension: role of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Hypertension.* 2016;67(5):813-9.
 29. Biancardi VC, Son SJ, Sonner PM, Zheng H, Patel KP, Stern JE. Contribution of central nervous system endothelial nitric oxide synthase to neurohumoral activation in heart failure rats. *Hypertension.* 2011;58:454-63.
 30. Chen YC, Liu YC, Yen DH, Wang LM, Huang CI, Lee CH, et al. L-arginine causes amelioration of cerebrovascular dysfunction and brain inflammation during experimental heatstroke. *Shock.* 2008;29(2):212-6.
 31. Hu S, Han M, Rezaei A, Li D, Wu G, Ma X. L-arginine modulates glucose and lipid metabolism in obesity and diabetes. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(6):599-608.
 32. Mittermayer F, Kautzky-Willer A, Winzer C, Krzyznowska K, Prikoszovich T, Demehri S, et al. Elevated concentrations of asymmetric dimethylarginine are associated with deterioration of glucose tolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. *I Intern Med.* 2007;261:392-8.
 33. Das UN, Repossi G, Dain A, Eynard AR. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011 1;16:13-20.
 34. Borucki K, Aronica S, Starke I, Luley C, Westphal S. Addition of 2.5g l-arginine in a fatty meal prevents the lipemia-induced endothelial dysfunction in healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):251-4.
 35. Dubó S, Gallegos D, Cabrera L, Sobrevia L, Zúñiga L, González M. Cardiovascular action of insulin in health and disease: endothelial L-Arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels. *Front Physiol.* 2016;7:74.
 36. Hoang HH, Padgham SV, Meininger CJ. L-arginine, tetrahydrobiopterin, nitric oxide and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(1):76-82.
 37. Monti LD, Setola E, Lucotti PCG, Marocco-Trischitta MM, Comola M, Galluccio E, et al. Effect of a long-term oral L-arginine supplementation on glucose metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:893-900.
 38. Dhar I, Dhar A, Wu L, Desai K. Arginine attenuates methylglyoxal- and high glucose-induced endothelial dysfunction and oxidative stress by an endothelial nitric oxide synthase-independent mechanism. *J Pharmacol Exp Therapeut.* 2012;342:196-204.
 39. Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, Godoy-Matos AF, Siqueira MA, Mann GE, et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: is there a connection with platelet l-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis.* 2010;45:338-42.
 40. Rajapakse NW, Karim F, Straznicki NE, Fernandez S, Evans RG, Head GA, et al. Augmented endothelial-specific L-arginine transport prevents obesity-induced hypertension. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;212:39-48.
 41. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67.
 42. da Cunha NV, Pinge-Filho P, Panis C, Silva BR, Pernomian L, Grando MD, et al. Decreased endothelial nitric oxide, systemic oxidative stress, and increased sympathetic modulation contribute to hypertension in obese rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306: H1472-80.
 43. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116:991-1006.
 44. Rondón LJ, Farges MC, Davin N, Sion B, Privat AM, Vasson MP, et al. L-Arginine supplementation prevents allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathic rats by normalizing plasma nitric oxide concentration and increasing plasma arginine concentration. *Eur J Nutr.* 2018;57(7):2353-63. doi: 10.1007/s00394-017-1508-x.

45. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006 Dec;11(4):294-329.
46. El-Lithy GM, El-Bakly WM, Matboli M, Abd-Alkhalek HA, Masoud SI, Hamza M. Prophylactic L-arginine and ibuprofen delay the development of tactile allodynia and suppress spinal miR-155 in a rat model of diabetic neuropathy. *Transl Res*. 2016;177:85-97. e1. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.005.
47. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
48. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-14.
49. Cylwik D, Mogielnicki A, Buczko W. L-arginine and cardiovascular system. *Pharmacol Rep*. 2005;57(1):14-22.
50. Gambaryan S, Tsikas D. A review and discussion of platelet nitric oxide and nitric oxide synthase: do blood platelets produce nitric oxide from L-arginine or nitrite? *Amino Acids*. 2015;47(9):1779-93.
51. Tan B, Li X, Yin Y, Wu Z, Liu C, Tekwe CD, et al. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:2237-46.
52. Popovic PJ, Zeh HJ 3rd, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr*. 2007;137(6, Suppl 2):1681S-6S.
53. Szeffel J, Danielak A, Kruszewski WJ. Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors. *Adv Med Sci*. 2019;64(1):104-10.
54. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(1):52-61.
55. Zuchi C, Ambrosio G, Lüscher TF, Landmesser U. Nutraceuticals in cardiovascular prevention: lessons from studies on endothelial function. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(4):187-201.
56. López-Jaramillo P, Arenas WD, García RG, Rincon MY, López M. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(4):261-75.
57. Fuhrmann J, Schmidt A, Spiess S, Lehner A, Turgay K, Mechtler K, et al. McsB is a protein arginine kinase that phosphorylates and inhibits the heat-shock regulator CtsR. *Science*. 2009;324:1323-7.
58. Verma N, Singh AK, Singh M. L-arginine biosensors: A comprehensive review. *Biochem Biophys Rep*. 2017;12:228-39.

(Надійшла до редакції 08.11.2019 р.)

L-аргинин в нормі і патології

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

ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

Резюме. L-аргинин — умовно незамінна амінокислота, являючись клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Він бере участь у регуляції тону гладком'язцевого компонента стінки судин, бронхів, кишечника. L-аргинин є субстратом для синтази оксиду азоту (NOS), яка продукує оксид азоту (NO). NO, продукований в ендотелії судин, відповідає за релаксацію гладких м'язів і необхідний для зниження артеріального тиску. L-аргинин має високий функціональний пріоритет у продукції NO і, відповідно, у фізіології серцево-судинної і цереброваскулярної систем. L-аргинин може зменшувати ожиріння,

знижати артеріальний тиск, подавляти окислювальні процеси і нормалізувати ендотеліальну дисфункцію, сприяючи ремісії при діабеті 2-го типу. L-аргинин також використовується клітинами імунної системи, може знижувати рівень інфікування, особливо при порушенні імунної функції. L-аргинин уповільнює старіння, інгібує агрегацію тромбоцитів, регулює багаточисельні метаболічні шляхи, пов'язані з метаболізмом жирних кислот, глюкози, амінокислот і білків. Тому слід враховувати великий терапевтичний потенціал L-аргініну і продовжувати вивчення можливостей його використання як перспективного препарату при прогресуванні судинної дисфункції, пов'язаної зі старінням, діабетом і серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова: L-аргинин, оксид азоту, діабет, серцево-судинна система, ожиріння, цереброваскулярна система, імунна система, агрегація тромбоцитів.

L-arginine in norm and pathology

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

SI «V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. L-arginine is a conditionally essential amino acid, which is the cellular regulator of many vital functions of the body. He is involved in the regulation of the tone of the smooth muscle component of the blood vessels wall, bronchi, and intestines. L-arginine is a substrate for the nitric oxide synthase (NOS), which produces nitric oxide (NO). NO, produced in the vascular endothelium of endothelial NOS, is responsible for the relaxation of smooth muscles and is necessary to lower blood pressure. L-arginine has a high functional priority in the production of NO and, therefore, in the physiology of the cardiovascular and cerebrovascular systems. L-arginine can reduce obesity, lower blood pressure, suppress oxidative processes and normalize endothelial dysfunction, contributing to remission in type 2 diabetes. L-arginine is also used by cells of the immune system, can reduce the level of infection, especially in case of impaired immune function. L-arginine slows down aging, inhibits platelet aggregation, and regulates multiple metabolic pathways associated with the metabolism of fatty acids, glucose, amino acids and proteins. Therefore, one should take into account the great therapeutic potential of L-arginine and continue to study the possibilities of its use as a promising drug against the progression of vascular dysfunction associated with aging, diabetes and cardiovascular diseases.

Keywords: L-arginine, nitric oxide, diabetes, cardiovascular system, obesity, cerebrovascular system, immune system, platelet aggregation.

Олександр Григорович Резніков — до 80-річчя від дня народження



12 листопада 2019 року виповнилося 80 років від дня народження одного з провідних вчених України — завідувача відділу ендокринології репродукції та адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», академіка НАМН України, член-кореспондента НАН України О.Г. Резнікова.

Олександр Григорович народився 1939 року в Одесі. 1962 року з відзнакою закінчив Одеський медичний інститут і за направленням упродовж трьох років працював завідувачем Сухо-Еланецької сільської лікарської дільниці та головним лікарем у Миколаївській області. Ще в студентські роки розпочав активну наукову діяльність у галузі патофізіології ендокринної системи, результати якої склали підґрунтя його кандидатської дисертації (керівник — чл.-кор. АМН СРСР М.Н. Зайко), успішно захищеної в Києві 1965 року. З перших днів роботи новоствореного Київського НДІ ендокринології та обміну речовин (1965 р.) (наразі — ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») і досі працює в ньому: спочатку на посаді молодшого, старшого наукового співробітника лабораторії патофізіології, з 1973 р. — завідувача організованої ним лабораторії нейрогормональної регуляції розмноження, а з 1991 р. — завідувача відділу ендокринології репродукції та адаптації. Співголова консультативно-експертної групи Державного експертного центру МОЗ України. Увесь цей час плідно займається фундаментальними та прикладними аспектами ендокринології та фармакології.

О.Г. Резніков 1974 року захистив докторську дисертацію на тему «Характеристика та механізм дії о,п'-дихлордифенілдіхлоретану та інших інгібіторів функції кори надниркових залоз» (консультант — академік В.П. Комісаренко) за фахом «патофізіологія», ставши одним із наймолодших докторів медичних наук в Україні. Через 10 років отримав звання професора. Працював на посаді професора в Техаському (Даллас, США, 1991 р.) і Торонтському (Канада, 1995-1996 рр.) університетах.

1991 року обраний член-кореспондентом НАН України, 2011 р. — академіком НАМН України. 1999 року отримав звання Заслуженого діяча науки і техніки України. Олександр Григорович із теплотою та вдячністю згадує своїх учителів — чл.-кор. АМН СРСР М.Н. Зайка та акад. АН УРСР В.П. Комісаренка.

Напрями наукової діяльності О.Г. Резнікова охоплюють широке коло проблем фізіології та патофізіології ендокринної системи: нейроендокринології, репродуктивної ендокринології, патогенезу ендокринних — гормон-залежних захворювань, ендокринної фармакології. Протягом 24 років очолював створений ним на базі відділу Співпрацюючий науковий центр ВООЗ із репродукції людини, який отримував фінансову підтримку цієї міжнародної організації. У середині 90-х рр. минулого століття ініціював за підтримки Комітету з охорони материнства та дитинства ВР України розроблення Національної програми «Репродуктивне здоров'я».

Широко відомими є експериментальні роботи Олександра Григоровича та очолюваного ним

колективу, присвячені вивченню регуляції секреції статевих гормонів, статевої диференціації мозку, синдрому пренатального стресу, механізму дії антиандрогенів. О.Г. Резніков є одним із засновників функціональної нейротератології, автором теорії гормон-нейромедіаторного імпринтингу мозку, що розвивається. Ця теорія стала підґрунтям нового наукового напрямку — превентивної нейроендокринології.

О.Г. Резніков ініціював у СРСР створення нестероїдних антиандрогенних сполук і досліджень можливостей їх застосування для діагностики та лікування ендокринних та онкологічних захворювань. За результатами досліджень у медичну практику імплементовано лікарський засіб ніфтолід (таблетки, мазь). Подальші дослідження механізму дії антиандрогенів дозволили запропонувати та впровадити в практику оригінальний метод низькодозової естроген-антиандрогенної терапії раку простати, сформувавши концепцію оптимальної андрогенної блокади.

У царині ендокринної фармакології О.Г. Резніков очолював або брав безпосередню участь у створенні лікарських засобів для лікування раку надниркових залоз і синдрому Іценка – Кушинга (хлодитан), раку передміхурової залози (флутафарм), гірсутизму та синдрому склерополікістозних яєчників (флутафарм-феміна), раку молочної залози (летромара) тощо. Опрацював схеми та оптимізував критерії передклінічного вивчення фармакологічних препаратів, що гальмують біологічну дію андрогенів, а також засобів для лікування ожиріння, гормональних і нейротропних препаратів.

Нині О.Г. Резніков та очолюваний ним відділ займаються комплексним вивченням пренатального впливу ендокринних дизрапторів на ендокринну систему та поведінку потомства. Він є автором 622 наукових праць (108 видано за кордоном), у тому числі 34 монографій (2 англomовних) і підручників із патофізіології та ендокринології, 21 винаходу та патентів.

Багато уваги Олександр Григорович приділяє підготовці кваліфікованих наукових кадрів: від читання лекційних курсів лікарям України та студентам Національного університету «Києво-Могилянська академія» (1997-1998 рр.) до оцінки наукових праць на посаді заступника голови та члена експертної ради (1998-2002 рр.) і члена Науково-громадської ради ВАК України (до 2011 р.). Засновник і голова

семінарів «Молекулярна медицина» НАНУ та НАМНУ. О.Г. Резніков створив наукову школу з патофізіології ендокринної системи, підготував 8 докторів і 25 кандидатів наук. Протягом багатьох років очолював проблемну комісію «Патологічна фізіологія та імунологія» МОЗ і НАМН України, працював заступником голови Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини НАМН України (2000-2010 рр.). О.Г. Резніков є членом бюро Відділення біохімії, фізіології та молекулярної біології НАН України. Надто слід відзначити роботу О.Г. Резнікова на посаді заступника голови Комітету з питань біоетики при Кабінеті Міністрів України та Президії НАН України (з 2001 р.).

Олександр Григорович є почесним членом Міжнародного товариства нейроендокринології, членом Нью-Йоркської академії наук, Європейської федерації ендокринологічних товариств, віце-президентом Наукового товариства патофізіологів України, членом президії правління Асоціації ендокринологів України; засновником і першим головою правління Асоціації репродуктивної медицини України. Він плідно працює як заступник головного редактора «Фізіологічного журналу», член редколегій журналів «International Journal of Physiology and Pathophysiology», «Neurophysiology», «Ендокринологія» та інших, редактор-консультант Американського біографічного інституту.

Наукову та науково-громадську діяльність О.Г. Резнікова гідно оцінено державою та науковою спільнотою. Його відзначено орденами «За заслуги III ступеня» та Преподобного Агапіта Цілителя Печерського, Державною премією УРСР, відзнакою НАН України «За наукові досягнення», преміями ім. О.О. Богомолельця та ім. В.П. Комісаренка НАН України, преміями з теоретичної медицини НАМН України, почесними грамотами КМ і МОЗ України, Президій НАН України і НАМН України.

Олександр Григорович не лише видатний учений, а й чуйна, доброзичлива людина з великим серцем.

Редколегія журналу «Ендокринологія», колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Асоціація ендокринологів України та наукова спільнота щиро вітають Олександра Григоровича з ювілеєм і зичать йому міцного здоров'я та подальших наукових досягнень.

До уваги фахівців

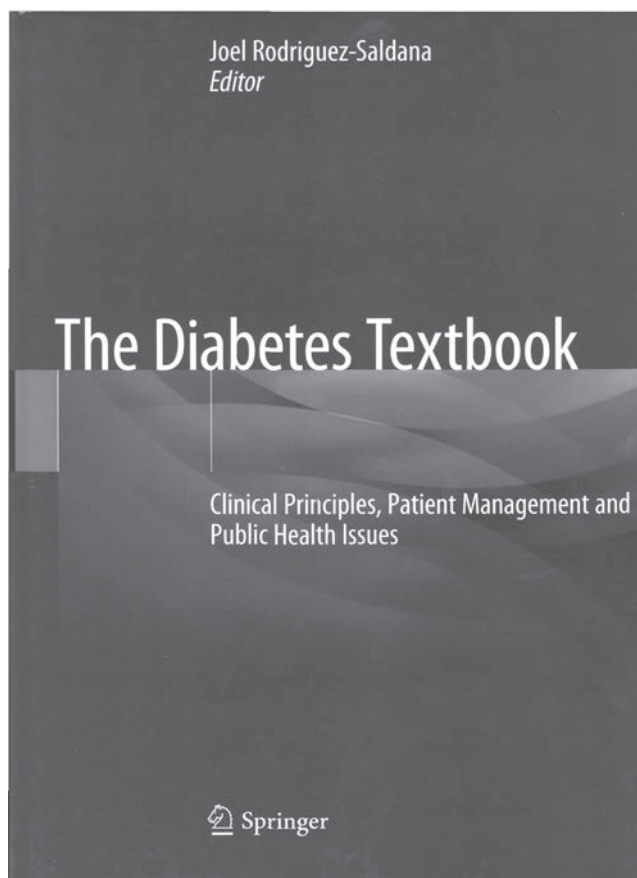
У вересні 2019 року вийшла з друку, а також стала доступною електронна версія Міжнародного посібника «*The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues (Saldaña J.R., editors)*. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2019, 1040 p. 2019 Sept.» Available from: <https://www.springeropen.com/open-access-books>

Міжнародне керівництво (підручник) складається з 11 частин, написаних відомими вченими-ендокринологами.

Передмова «Цукровий діабет – нова хвороба» (Rodriguez-Saldana J., Мультидисциплінарний центр із цукрового діабету, Мексика).

Частина I. Значення проблеми цукрового діабету з індивідуального та соціального контексту. Включає такі розділи: 2. Динаміка поширеності захворюваності та смертності внаслідок цукрового діабету (Gregg E.W., Brasso P., США). 3. Економічні витрати: від фізичних осіб до систем охорони здоров'я. Країни із середнім рівнем доходів. 4. Екологічний підхід до самоуправління за цукрового діабету (Fisher E.B., Bloch P., Sherlaw W., США). 5. Соціальні детермінанти здоров'я та цукровий діабет (Hashimoto H., Японія). 6. Визначення, діагностичні критерії, скринінг, діагностика та класифікація цукрового діабету (Nandhini L.P., Kamalanathan S., Sahoo J., Індія).

Частина II. Діагностика, класифікація цукрового діабету та механізми захворювання. Розділ 7. Патолофізіологічні особливості цукрового діабету 1-го типу (Gómez-Díaz R.A., Мек-



сика). Розділ 8. Патолофізіологічні особливості цукрового діабету 2-го типу (Kesavadev J., Jawad F., Deeb A. et al., Індія). Розділ 9. Генетичні детермінанти цукрового діабету 2-го типу (Cruz M., Valladares-Salgado A., Eugenia Flores-Alfaro E. et al., Мексика). Розділ 10. Модифікація експресії генів за цукрового діабету 2-го типу (Suarez-Sanchez F., Gomez-Zamudio J., Іспанія). Розділ 11. Імунна система та запалення за цукрового діабету 2-го типу (Macedo R.G., Мексика). Розділ 12. Дисфункція та загибель бета-клітин підшлункової залози за цукрового діабету 2-го типу (Ortega-Camarillo C., Мексика). Розділ 13. Ожиріння в патолофізіології цукрового діабету (González J.A.P., Vidal-Puig A., Іспанія). Розділ 14. Патогенез гестаційного цукрового діабету (Kintiraki E., Mintzioti G., Goulis D.G., Греція). Розділ 15. Неалкогольний жировий стеатогепатоз у патогенезі цукрового діабету (Nogueira C.A., Leite N., Бразилія).

Частина III. Приклади глобального досвіду в лікуванні цукрового діабету. Розділ 16. Лікування цукрового діабету в країнах Азії (Shivashankar K., Singh K., Aravind L.R. et al., Індія). Розділ 17. Лікування цукрового діабету

ту в США (Mohammed K. Ali M.K., Shah M.K., США). Розділ 18. Лікування цукрового діабету в країнах Африки (Choukem S.P., Dimala C.A., Maadjhou C. et al., Камерун).

Частина IV. Основні компоненти управління: центр пацієнтів, заснований на доказах. Медицина та результати. Виклики для впровадження. Розділ 19. Медичний центр, орієнтований на пацієнтів із цукровим діабетом, первинна допомога та діабет (Rodriguez-Saldana J., Мексика). Розділ 20. Амбулаторне лікування цукрового діабету та модель постійної допомоги пацієнтам (Rodriguez-Saldana J., Мексика). Розділ 21. Клінічні вказівки з практики, засновані на доказах (Rodriguez-Saldana J., Мексика). Розділ 22. Критерії якості лікування цукрового діабету: клінічні результати, економічні показники, досвід догляду за пацієнтами (O'Connor P.J., Sperl-Hillen J.A.M., Gilmer T.P., США). Розділ 23. Інертність клінічного мислення за цукрового діабету: роль лікарів (Rodriguez-Saldana J., Мексика). Розділ 24. Прихильність лікарів до пацієнтів: виклики, міфи та реалії (Rodriguez-Saldana J., Мексика).

Частина V. Ресурси підтримки осіб, хворих на цукровий діабет. Розділ 25. Виклики та можливості в освіті хворих на цукровий діабет (Dickinson J.K., Maryniuk M.D., Powers M., США). Розділ 26. Цукровий діабет і психічне здоров'я: від страждань до депресії (Heinze H., Guizar-Sánchez D., Bernard-Fuentes N., Мексика). Розділ 27. Інструменти самогляду: самоконтроль рівня глюкози в крові та телересурси охорони здоров'я (Ginsberg B.H., США). Розділ 28. Постійний моніторинг рівня глюкози в клінічній практиці: амбулаторне визначення профілю вмісту глюкози та застосування передових технологій визначення глюкози перед прийняттям клінічних рішень (Mazze R.S., Китай). Розділ 29. Цукровий діабет 2-го типу та спосіб життя (Galaviz K.I., Ali M.K., США). Розділ 30. Докази та впровадження медикаментозного харчування в осіб із цукровим діабетом (Maryniuk M.D., Evert A., Rizzotto J.-A., США). Розділ 31. Докази та реалізація фізичної активності та фізичних вправ (Jauregui-Ulloa E., López-Taylor J., Мексика).

Частина VI. Медикаментозна терапія цукрового діабету. Розділ 32. «Старі» пероральні антидіабетичні препарати (Buhse S., Mühlhauser I., Німеччина). Розділ 33. Інкретини: сучасне ви-

користання та нові можливості (Schlögl H., Stumvoll M., Німеччина). Розділ 34. Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (Dailey III G., Lauren C.H.S., Rodriguez-Martinez R.M., США). Розділ 35. Використання інсуліну в амбулаторному лікуванні цукрового діабету (Faradji R.N., Barriga-Menchaca A.P.D., de la Maza Viadero M.E.S., Мексика). Розділ 36. Інсулінові помпи (Faradji R.N., de la Maza Viadero M.E.S., Мексика).

Частина VII. Чинники ризику захворювань серцево-судинної системи. Розділ 37. Цукровий діабет і гіпертонія (Khangura D., Hong J., Kurukulasuriya R., Sowers J.R., США). Розділ 38. Цукровий діабет та атерогенна дисліпідемія (Mooradian A.D., США). Розділ 39. Ожиріння та цукровий діабет (Wharton S., Costanian C., Gershon T., Christensen R.A.G., Канада). Розділ 40. Цукровий діабет і куріння: тягар доказів (Aggarwal S., Deepak K., Dutta Deep D. et al., Індія).

Частина VIII. Гострі ускладнення цукрового діабету. Розділ 41. Діабетичний кетоацидоз (Umpierrez G.E., США). Розділ 42. Гіпоглікемія: діагноз, лікування та запобігання (Faradji R.N., Uribe-Wiechers A.C., de la Maza Viadero M.E.S., Мексика). Розділ 43. Лікування цукрового діабету в стаціонарних умовах (Horton W.B., США). Розділ 44. Цукровий діабет та інфекційні захворювання (Atreja A., Kalra S., Rodriguez-Saldana J., Мексика).

Частина IX. Хронічні ускладнення цукрового діабету. Розділ 45. Біохімічні механізми уражень судин за цукрового діабету (Diaz-Flores M., Baiza-Gutman L.A., Мексика). Розділ 46. Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання (Coutino-Castelan D., Abundes-Velasco A., de los Santos F.D. et al., Мексика). Розділ 47. Цукровий діабет та інсульт: роль регулювання глюкози (Lowe F., Feng W., США). Розділ 48. Захворювання периферичних судин і цукровий діабет (Cheun T.J., Haidar G.M., Toursarkissian B., США). Розділ 49. Захворювання очей і цукровий діабет (Henriques J., Vaz-Pereira S., Nascimento J. et al., Португалія). Розділ 50. Цукровий діабет і стоматологічні захворювання (Maria Diaz-Romero R., Salvador Robles-Andrade M., Мексика). Розділ 51. Цукровий діабет і нирки (Garza-Garcia C.A., Soto-Abraham V., Madero M., Мексика). Розділ 52. Периферичні діабетичні нейропатії (Feher G.,

Угорщина). Розділ 53. Діабетична кардіальна автономна нейропатія (Serhiyenko V., Serhiyenko A., Україна). Розділ 54. Автономна вісцеральна нейропатія та шлунково-кишкові розлади (Drewes A.M., Brock C., Drewes A.M., Данія). Розділ 55. Ускладнення сечостатевої системи за цукрового діабету (Casco S., Arroyo-Kuribrena J. C., Soto-Vega E., Мексика). Розділ 56. Ускладнення опорно-рухового апарату за цукрового діабету (Singla R., Dutta D., Sharma M., Sharma A., Індія). Розділ 57. Цукровий діабет і дерматологічні захворювання (Mestdagh J., Damman J., Bing Thio H., Нідерланди). Розділ 58. Синдром діабетичної стопи (Harkless L.B., Shapiro J., Breshars L.D., США). Розділ 59. Цукровий діабет та онкологічні захворювання (Krajewska (Wojciechowska) J., Krajewski W., Zatoński T., Польща).

Частина X. Цукровий діабет та окремі категорії хворих. Розділ 60. Цукровий діабет у дітей і підлітків (Lora A.L.M., Paz M.B., Klunder M.K., Мексика). Розділ 61. Вагітність: прегастаційний і гестаційний діабет (Garcia-Argueta M.I., Gonzalez-Espejel M., Мексика).

Розділ 62. Цукровий діабет у людей похилого віку (Valencia-Rodrigo W.M., США).

Частина XI. Нові терапевтичні підходи: докази тощо. Розділ 63. Штучна підшлункова залоза (Ginsberg B.H., Mauseth R., США). Розділ 64. Комплементарна та альтернативна медицина (Kesavadev J., Ramachandran L., Kalra S., Індія).

Приємно, що розділ 53 «Діабетична кардіальна автономна нейропатія» написаний доктором медичних наук, доцентом кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Вікторією Сергієнко та доктором медичних наук, професором цієї ж кафедри Олександром Сергієнком (Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., editors. Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2019, Section 53. P. 825-850. 2019 Sept. Available from: <https://www.springerOpen.com/open-access.com/books>).



ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ

«МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ»

«НЕЙРОСИМПОЗИУМ»

МІЖНАРОДНА НЕВРОЛОГІЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

м. Одеса

Готельний комплекс «ОК Одеса»

8 – 10 вересня 2020

НАВЧАННЯ?
З ЗАДОВОЛЕННЯМ!

NEURO
SYMPOSIUM

10 – 12 вересня 2019

МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ**СМОЛАНКА В. І.**Д. мед., професор,
ректор ДВНЗ
«Ужгородський
національний
університет»**ОРОС М. М.**Д. мед.н.,
професор, завідувач
кафедри неврології,
нейрохірургії та
психіатрії
Ужгородського
національного
університету.**НАУКОВІ НАПРЯМКИ КОНФЕРЕНЦІЇ:**

- сучасні підходи до лікування болю ;
- захворювання екстрапірамідної нервової системи;
- гострі кути в діагностиці та лікуванні розсіяного склерозу;
- сучасні аспекти захворювань периферійної нервової системи;
- нейроінфекції;
- сомнологія
- терапевтичні та нейрохірургічні підходи до лікування епілепсії;
- нервово-м'язові захворювання та підходи до лікування;
- сучасні питання лікування хворих з судинною патологією;
- психосоматичні розлади.

**ПРОГРАМА КОНФЕРЕНЦІЇ****МАЙСТЕР КЛАСИ**

- Різні сценарії перебігу стенозу ШВХ - Орос М.М. (Ужгород)
- «Головна проблема». Які складності маємо сьогодні в діагностиці та лікуванні мігрені - проф. Орос М.М., проф. Білошицький В.В., проф. Зайченко Г.В.
- Мультипрофесійний менеджмент неспецифічного поперекового болю - Голик В. А. (Київ)
- Вплив на міофасціальні та біомеханічні механізми болю в спині - Ярошевський О.А. (Харків)

РОЗБІР КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Експертна рада: Маярд Луї (Франція), Мадан Прасад (США), Антанас Вайткус (Литва), Чабан О.С. (Київ), Слободін Т.М. Київ), Орос М.М.(Ужгород)

КАВА-ПЕРЕРВА З ПРОФЕСОРОМ

Що нас утримує від призначення прегабаліну? - Слободін Т. М.

**СИМУЛЯЦІЙНИЙ МАЙСТЕР-КЛАС**

з лікування інсульту – Вадзюк Ю.С. (Тернопіль) ініціатива Angels



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

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
Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар попередній ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- | | |
|---------------|--------------------|
| - 20-22.02.20 | - Київ |
| - 23-25.04.20 | - Ужгород |
| - 18-20.06.20 | - Івано-Франківськ |
| - 10-12.09.20 | - Львів |
| - 29-31.10.20 | - Одеса |

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool
endschool@ukr.net

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

Переможці «Школи ендокринолога – 2019»



Лілія Таран, м. Київ. Клініка «Оберіг». Київ 2019



Руслана Чериця, м. Рівне, Рівненський обласний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення. Ужгород 2019



Ярослава Павлиця, м. Іршава, (Закарпаття), Іршавська районна лікарня. Ужгород 2019



Тернушак Іванна, м. Рахів. ПК відділення райлікарні. Чернівці 2019



Ярмола Катерина, смт Оратів. Районний ендокринолог. Львів 2019



Романчак Лідія, м. Львів. Лікарня швидкої допомоги. Львів 2019



Голубова Олена, м. Чернігів. 2-а міська лікарня. Одеса 2019



Константинова Юлія, м. Одеса. Клініка Into-Sana. Одеса 2019



Непорада Вероніка, м. Одеса. Медичний дім Odrex. Одеса 2019

