

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 25
№2
2020

ДЕГЛЮДЕК — інсулін нового покоління

- Менше гіпоглікемій у порівнянні з інсуліном гларгін^{*1-5}
- Гнучкість у виборі часу ін'єкції²
- Доступний у новій сучасній ручці ФлексТач[®]

ТРЕСІБА[®]
БЕЗПЕКА
МАЄ ЗНАЧЕННЯ

80%
МЕНШИЙ РИЗИК
ТЯЖКИХ ГІПОГЛІКЕМІЙ
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРЕСІБА*†

†порівняно з гларгін 300 ОД у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, згідно дослідження CONCLUDE, при однаковому рівні контролю глікемії

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ТРЕСІБА[®] ФЛЕКСТАЧ[®] (TRESIBA[®] FLEXTOUCH[®]):*****

Рестрація посвідчення № ІА/14264/01/01, Наказ МОЗ України №577 від 27.02.2020
Склад: діючі речовини: інсулін деглудек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглудек); 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек; допоміжні речовини: гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій тривалої дії. **Код АТХ** A10A E06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування** Тресіба[®] ФлексТач[®] – препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підкірального введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болісним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийому їжі. Дозування препарату Тресіба[®] ФлексТач[®] визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендації оптимізувати контроль над глікемією шляхом корекції базального інсуліну залежно від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба[®] ФлексТач[®] 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 90 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Підготовка до вибору часу введення препарату** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), за 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: нечасто – ліпідострофія. 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 заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку за надлиг ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2–8 °С. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду: 27.02.2020**

Посилання: 1. DAVIES MJ, D'ALESSIO DA, FRADKIN J, ET AL. MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA IN TYPE 2 DIABETES, 2018. A CONSENSUS REPORT BY THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) AND THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD). DIABETOLOGIA 2018; DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5. 2. ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА[®] ФЛЕКСТАЧ[®] (TRESIBA[®] FLEXTOUCH[®]). 3. WYSHAM C, BHARGAVA A, CHAIKIN L, DE LA ROSA R, HANDELSMAN Y, TROELSEN L, KVIST K, NORWOOD P. EFFECT OF INSULIN DEGLUDECE VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: THE SWITCH 2 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):45-56. 4. LANE W, BAILEY TS, GERETY G, GUMPRECHT J, PHILIS-TSIMIKAS A, HANSEN CT, NIELSEN TS, WARREN M. EFFECT OF INSULIN DEGLUDECE VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: THE SWITCH 1 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):33-44. 5. PHILIS-TSIMIKAS A, KLONOFF D, KHUNTJ K, ET AL. RISK OF HYPOLYCEMIA WITH INSULIN DEGLUCE VERSUS INSULIN GLARGINE U300 IN UNCONTROLLED, INSULIN-TREATED TYPE 2 DIABETES: THE RANDOMISED, HEAD-TO-HEAD CONCLUDE TRIAL. DIABETOLOGIA (2020). <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9> 6. ЗАТВЕРДЖЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РАЙЗОДЕГ[®] ФЛЕКСТАЧ[®] 7. FULCHER G, CHRISTIANSEN JS, RANTHAL G, ET AL. ON BEHALF OF THE BOOST-INTENSITY PREMIX 1 INVESTIGATORS. COMPARISON OF INSULIN DEGLUCE/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. 8. ONISHI Y,ONO Y, RABOL R, ENDASH L, ET AL. SUPERIOR GLYCAEMIC CONTROL WITH ONCE DAILY INSULIN DEGLUCE/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. 9. GUPTA Y, ASTAMIROVA K, FTA E, ET AL. SIMILAR GLYCAEMIC CONTROL AND LESS NOCTURNAL HYPOLYCEMIA WITH INTENSIFICATION OF IDEGASQ QD OR BID VS GLARGINE U100 QD + IASP 1-3 IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES. POSTER PRESENTED AT THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES, 54TH ANNUAL MEETING. 1ST-5TH OCTOBER 2018, BERLIN, GERMANY. * Інсулін гларгін 100 ОД та інсулін гларгін 300 ОД. ** Ново Нордиск[®]. *** Тресіба[®] — інсулін деглудек (технологія рДНК) для підкірального введення. **** Райзодег[®] — 70% інсулін деглудек та 30% інсулін аспарт (технологія рДНК) для підкірального введення. ***** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.



ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01. www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

TRESIBA[®] ***
insulin degludec [rDNA origin] injection

РАЙЗОДЕГ[®] — розумне рішення для БАЗАЛ+ терапії

Райзодег[®] — перший препарат, що містить базальний інсулін ультратривалої дії і болісний інсулін в одній шприц-ручці⁶⁻⁸

Успішне зниження HbA1c⁶⁻⁸

Менший ризик гіпоглікемії у порівнянні з гларгіном 100 ОД⁸

Гнучкість у виборі часу введення та менша кількість ін'єкцій^{# 6,9}

* СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
РАЙЗОДЕГ[®] ФЛЕКСТАЧ[®] (RYZODEG[®] FLEXTOUCH[®]):*****

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 18.03.2020 № 673. Рестрація посвідчення № ІА/14281/01/01.
Склад: діючі речовини: інсулін деглудек, інсулін аспарт; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек/інсулін аспарт^{*}, який містить 70 % інсуліну деглудек (еквівалентно 2,56 мг) та 30 % інсуліну аспарт (еквівалентно 1,05 мг); 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл розчину, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек/інсулін аспарт; **допоміжні речовини:** гліцерин; метакрезол; фенол; натрію хлорид; цинку ацетат; дигідрат; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій.
Вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора рідина без каламуті, практично не містить механічних включень. **Фармакотерапевтична група.** Травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, комбінації інсулінів короткої та тривалої дії. Код АТХ A10A E06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек, 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 — деглудек 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 разі застосування інших препаратів інсуліну, корекція дози може також бути потрібна при зміні пацієнтами 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. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), за 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: невідомою частотою — ліпідострофія. 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 заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку за надлиг ковпачком. Шприц-ручку після першого відкриття зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2–8 °С. Використати протягом 4 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордиск/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду: 18.03.2020.**
† У порівнянні з Гларгіном 100 ОД/мл + інсулін аспарт 1–3 рази на день у комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами.

UKR-TR-RYZ-21.03.2020



Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ✦ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ✦ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- ✦ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одноразовий прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2% меглюмінову сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (міст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіоксової кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹ Шаловська О.А. Тіоксова кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. ² Галієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. ³ Міщенко Т.С., Романова І.Л. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

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



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

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

2020

TOM 25, № 2
VOLUME 25, No. 2

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», 2020
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

Ендокринологія

2020

Том 25, № 2

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-2

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 02.07.2020 р. № 886журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(категорія «Б», медичні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]
Богданова Т.І., Большова О.В., Дагого-Джек С. (США),
Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Кorpachev В.В., Кравченко В.І.,
Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л.,
Полторак В.В., Пушкар'ов 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 19.06.2020 (протокол № 6)

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

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 23.07.2020. 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», 2020
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

ENDOKRYNOLOGIA

2020

Volume 25, No. 2

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-2

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 02.07.2020
№ 886, the journal is entered into the List of specific scientific publications of Ukraine (category «B», medical sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]
GIRYAVENKO O.Ya. [executive secretary]
Bohdanova T.I., Bol'shova O.V., Dagogo-Jack S. (USA),
Karachentsev Yu.I., Kovalenko A.Ye., Korpachev V.V., Kravchenko V.I.,
Luchyts'kyi Ye.V., Man'kovs'kyi 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), Voynilovich 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» (19 June, 2020, Protocol № 6)

*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: Kyryliv'ska str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +38 (044) 587-81-07

For printing on 23.07.2020. 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», 2020
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2020

Вітаксон®

Vitaxon

НОВЕ ЖИТТЯ НЕРВОВИХ КЛІТИН

- ✓ потужна нейротропна дія^{1, 2}
- ✓ ефективне усунення болю^{3, 4, 5}
- ✓ запобігає розвитку ускладнень цукрового діабету^{6, 7}



Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування.

Склад лікарського засобу: діючі речовини: бенфотіамін, піридоксину гідрохлорид; 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг в перерахуванні на 100% суху речовину, піридоксину гідрохлориду 100 мг в перерахуванні на 100% суху речовину; діючі речовини: тіаміну гідрохлорид, піридоксину гідрохлорид, ціанкобаламін; 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду в перерахуванні на 100% безводну речовину 50 мг, піридоксину гідрохлориду в перерахуванні на 100% суху речовину 50 мг, ціанкобаламін в перерахуванні на 100% суху речовину 0,5 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, акриліт плівковою оболонкою. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Вітамін B1 в комбінації з вітаміном B6. Код АТС A11D B. Вітамін B1 у комбінації з вітаміном B6 і/або B12. Код АТС A11D B. **Показання для застосування.** Симптоматична терапія захворювань нервової системи різного походження, в тому числі полінейропатії (діабетична, алкогольна), системні неврологічні захворювання, зумовлені доведеним дефіцитом вітамінів B1, B6. Невро-

логічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), міалгії, корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, оперізувальний лишай, параліч лицьового нерва. **Побічні реакції.** При дуже швидкому введенні можливі системні реакції (запаморочення, нудота, аритмія, брадикардія, підвищена пітливість, судороги), які швидко минають. **Алергічні реакції:** шкірні висипання і/або свербіж, порушення дихання, набряк Квінке, анафілактичний шок (для ін'єкційної форми). У поодиноких випадках — підвищена пітливість, вугрові висипання, кропив'янка. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 6 блистерів, вкладених у пачку. По 2 мл в ампулі. По 5 або 10 ампул, вкладених у пачку. **Категорія відпуску.** Без рецепта. За рецептом (ін'єкційна форма). **Назва і місцезнаходження виробника.** АТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. **Регістраційне посвідчення №** UA/10507/02/01 від 20.08.2015, № UA/10507/01/01 від 25.07.2017.

Література: 1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под редакцией Н.Н. Яхно. Москва, издательство РАМН, 2008. 32 с. 2. Mooney S., Leudorf J.E. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. Molecules, 2009. T.14, p. 329-51. 3. Dordain G., Aumaitre O., Eschaller A., Decamps A. Vitamin B12: an analgesic vitamin? Critical examination of the literature. Acta Neurol Belg. 1984 Jan-Feb;84(1):5-11. 4. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. Schmerz. 1998 Apr 20;12(2):136-41. 5. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? А.Б. Данилов, д.м.н., проф., кафедры нервных болезней ФПО 1 МГМУ. 6. Haupt E., Ledermann H., Koppke W. Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study). Int. J. Clin. Pharmacol. and Therap., Vol. 43, 2 (2005) 71-77. 7. Haupt E.: 4th International Symposium on Diabetic Neuropathy, Noordwijkerhout (1997).



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

УКРПРОМОБІЛ/РМ/02/2019/012

Айгліп®

Vildagliptin

МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС



Глюкозозалежна **регуляція**
вуглеводного обміну¹



Мінімальний ризик
гіпоглікемій²



Протективний вплив
на функцію В-клітин³



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП®

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тiazолідиніоном, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується. **Спосіб застосування та дози** рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування

рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01, від «12» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «12» серпня 2019 р. №1772). **Виробник.** АТ «Фармак».

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату АЙГЛІП®. Рекламу 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.

1. El-Ouaghlidi A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 2. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148–1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A., et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008;10:1047–1056. 3. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A1, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 101 Ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози за хвороби Грейвса

Булдигіна Ю.В., Зелінська Г.В., Шляхтич С.Л., Таращенко Ю.М.

- 110 Ассоциация укорочения длины теломер с состоянием вегетативной нервной и антиоксидантной систем у пациентов пожилого возраста с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа

Черская М.С., Кондратюк В.Е., Кухарский В.М., Красненков Д.С., Гурьянов В.Г.

- 119 Корекція функціонального статусу ендотелію як потенційної мішені у хворих із серцево-судинними захворюваннями та метаболічними розладами

Курята О.В., Гречаник М.М.

- 128 Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Scopus

Тронько М.Д., Пастер І.П.

- 137 Морфологические изменения щитовидной железы крыс после интервального голодания

Янко Р.В.

ORIGINAL PAPERS

- 101 Ultra-sound and cytological characteristics of the thyroid nodules in Graves' disease

Buldygina Yu.V., Zelinskaya G.V., Shlyakhtich S.L., Tarashchenko Yu.M.

- 110 Association of telomere shortening with the state of the autonomic nervous and antioxidant systems in elderly patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes

Cherska M.S., Kondratiuk V.E., Kukharsky V.M., Krasnienkov D.S., Guryanov V.G.

- 119 Correction of endothelial functional status as a potential target in patients with cardiovascular disease and metabolic disorders

Kuryata A.V., Grechanyk M.M.

- 128 A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from scientometric database of Scopus

Tronko M.D., Pasteur I.P.

- 137 Morphological changes in the thyroid gland of rats after interval fasting

Yanko R.V.

ОГЛЯДИ

- 143 Механізми дії метформіну за діабету та пов'язаних із діабетом патологій

Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Ковзун О.І.

- 158 Роль молекулярних часів циркадианних ритмів в патогенезі метаболічного синдрому

Кайдашев І.П.

ЛЕКЦІЇ

- 171 О щитовидной железе: от древности до наших дней

Рыбаков С.И., Гирявенко Е.Я.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 184 Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2019 рік

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Пастер І.П.

REVIEWS

- 143 The mechanisms of metformin action in diabetes and diabetes-related pathologies

Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Kovzun O.I.

- 158 The role of the molecular clock of circadian rhythms in the pathogenesis of metabolic syndrome

Kaidashev I.P.

LECTURE

- 171 About the Thyroid - from antiquity to the present day

Rybakov S.I., Giryavenko O.Ya.

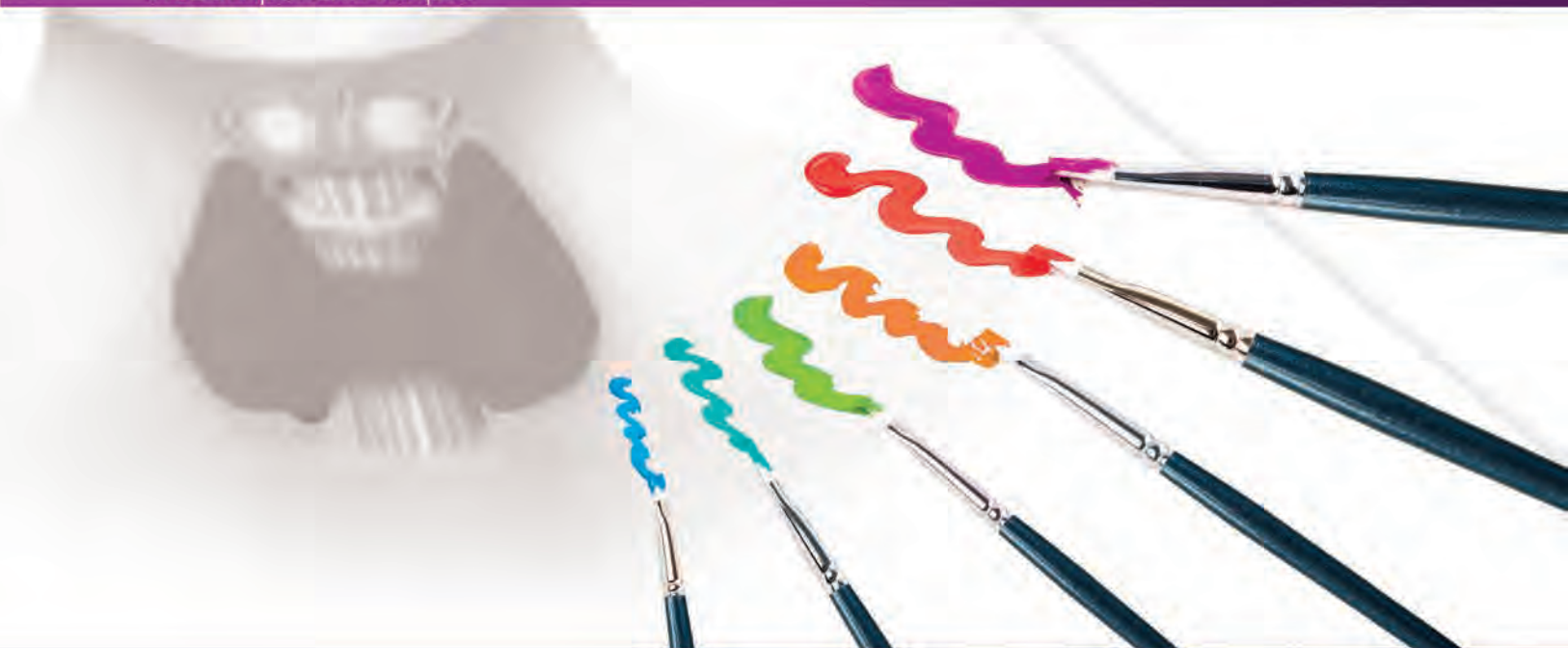
ACTUAL INFORMATION

- 184 The results of the State Institution «V.P. Kommissartnko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» for 2019

Tronko M.D., Kovzun O.I., Sologub N.V., Pasteur I.P.

Еутирокс

Левотироксин натрію



Оптимальний підбір дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях¹
- Оригінальний левотироксин європейської якості²
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу³
- Благоприємний профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс
Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендogenous гормону і екзогенного левотироксину. **Показання. Еутирокс 25–200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний

біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судороги, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях 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.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drlez.com.ua/>. 2. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014). Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670–1751.

UA-EUTH-IMI-052020-012
RUS-CIS/EUT/0520/0007

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

MERCK

acino

Тирозол®

Тіамазол



Загаси руйнівний вогонь

- Антитиреоїдний препарат для лікування гіпертиреозу з хорошим профілем безпеки^{1*}
- Дозволений для застосування:¹
 - у період вагітності*
 - у період годування груддю*
 - дітям із 3-річного віку
 - особам похилого віку



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®

Діюча речовина, Thiamazole, Лікарська форма, 1 таблетка містить тіамазолу 5 мг або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Код АТС N03BB02. Показання. Лікування тиреотоксикозу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату; гранулоцитопенія; холестаза перед початком лікування; ушкодження кісткового мозку при проведенні раніше терапії тіамазолом або карбімазолом; спільна терапія з тиреоїдними гормонами в період вагітності. Фармакологічні властивості. Антитиреоїдний засіб. Блокує фермент пероксидазу, який бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитоподібної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Побічні реакції. Алергічні шкірні реакції помірного ступеня, які зникають при подальшій терапії. Артралгія, яка розвивається поступово. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

Виробник, «Мерк КГаА», Німеччина. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях 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.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

* Під час вагітності слід призначати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Під час годування груддю призначати в максимально низьких ефективних дозах (що не перевищують 10 мг/добу).

UA-THYR-IMI-052020-007
RUS-CIS/THYR/0520/0004

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

MERCK

acino

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

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2020

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool

**МЛ ДІЛА –
гарантія
достовірних
результатів в
ендокринології**

**Єдина в Україні
лабораторія
з біотин-
незалежними
методиками***

**Ексклюзивне
дослідження
АТ-р-ТТГ
стимулюючі** –
чутливість 98,3%,
специфічність
99,7%*****

* серед незалежних лабораторій з ISO 15189 станом на липень 2019 року.

** Антитіла до рецепторів тиреотропного гормону стимулюючі

*** <https://dila.ua/labdir/11648.html>

 **Гаряча лінія для лікарів**
0 800 219 696



www.dila.ua



[dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017

Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189: 2012, IDT) № 30001 від 12.07.2019

Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013358 від 23.02.2017 Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012

Ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози за хвороби Грейвса

Ю.В. Булдігіна¹,
Г.В. Зелінська¹,
С.Л. Шляхтич²,
Ю.М. Таращенко¹

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

²Київський міський центр ендокринної хірургії на базі КМКЛ № 3

Резюме. Мета — дослідити ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ) за хвороби Грейвса. **Матеріал і методи.** Клінічні, лабораторні, ультразвукові, цитологічні, імуноцитохімічні, цитохімічні дослідження проведено в 59 пацієнтів із вузлами в ЩЗ на тлі хвороби Грейвса. Оцінювали такі клінічні параметри, як вік хворих на момент дебюту хвороби Грейвса, тривалість хвороби, а також лабораторні показники — рівні тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) та антитіл до рецептора ТТГ; ультразвукові характеристики — об'єм ЩЗ, кількість вузлових утворень, ехогенність, ехоструктуру, наявність кістозних змін і гіперехогенних включень. Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проводили на пункційному матеріалі вузлів ЩЗ, забарвленому за Романовським. Використовували непрямий імунопероксидазний метод із моноклональними антитілами до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну та цитокератину-17. Цитохімічні дослідження проводили на нефіксованих пунктатах. Статистичний аналіз виконано за t-критерієм Стюдента, розрахунки — у програмі Statistica 10.0. **Результати.** За даними клінічного дослідження пацієнти з вузлами в ЩЗ мали вірогідно більший вік на час дебюту хвороби Грейвса, ніж пацієнти з дифузно зміненою залозою без вузлових утворень ($p < 0,05$). Наявність вузлів не була пов'язаною з такими показниками, як тривалість хвороби, рівні ТТГ та антитіл до рецептора ТТГ. У більшості пацієнтів виявлено багатовузловий зоб (88,1%). За даними ультразвукового дослідження всі вузли мали чіткі межі з рівним контуром, більшість — ізоехогенну структуру (87,5%) і кістозні зміни (67,8%). За результатами цитологічного дослідження вузловий зоб (BSRTC-2) виявлено в 15 випадках (25,42%), аденоматозний вузловий зоб (BSRTC-2) — у 32 (54,24%), вузловий зоб із Б-клітин (BSRTC-2) — у 4 (6,78%); 6 випадків (10,17%) були малоінформативними (BSRTC-1), в 1 випадку (1,69%) встановлено папілярну карциному та ще в 1 (1,69%) — підозру на малігнізацію. Імуноцитохімічні та цитохімічні дослідження продемонстрували високу активність тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну в пунктатах вузлових та аденоматозних зобів. Водночас у пунктатах папілярних карцином ЩЗ тиреоїдну пероксидазу ви-

* 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

явлено лише у 18-22% епітеліоцитів, тиреоглобулін — у 69-70% тиреоцитів, цитокератин-17 — у 4,7% клітин, що дозволило встановити цитологічний діагноз. **Висновки.** Вузлові утворення ЩЗ на тлі хвороби Грейвса частіше виявляються у хворих старшого віку на момент дебюту хвороби Грейвса. Серед пацієнтів із хворобою Грейвса кількість хворих із багатовузловим зобом перевищує кількість осіб із поодинокими вузлами в ЩЗ (88,1% проти 11,9%), а переважаючими ехографічними характеристиками останніх є чіткі межі, рівний контур і кістозні зміни. Цитологічні дослідження дозволили встановити більшу частоту випадків аденоматозного вузлового зоба (BSRTC-2) за хвороби Грейвса. Папілярну карциному за результатами цитологічних досліджень пунктів встановлено в 1 випадку, підозру на малігнізацію також в 1 випадку. Встановленню цитологічного діагнозу папілярної карциноми за відсутності чітких цитологічних ознак малігнізації сприяє виявлення високого вмісту цитокератин-17-позитивних клітин і низького вмісту в пунктах ЩЗ тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну.

Ключові слова: щитоподібна залоза, хвороба Грейвса, вузлові утворення, папілярна карцинома, цитологічні дослідження.

Відомо, що структура щитоподібної залози (ЩЗ) за хвороби Грейвса може бути досить різноманітною: у більшості випадків спостерігається дифузне збільшення ЩЗ (дифузний зоб), інколи залоза залишається не збільшеною, а в частини хворих формуються вузли — як поодинокі, так і множинні, у тому числі й папілярний рак ЩЗ [1, 2]. У пацієнтів із хворобою Грейвса вузли спостерігаються в 10-31% випадків [3], а в половини хворих вони з'являються на тлі лікування [4]. У 1,7-2,5% випадків серед пацієнтів із хворобою Грейвса виявляють папілярну карциному ЩЗ, що значно перевищує показник загальної популяції, який становить 0,25% [5]. Одні автори вважають, що перебіг раку ЩЗ на тлі хвороби Грейвса є агресивнішим [6], інші доповідають про менш агресивний перебіг раку ЩЗ за цієї патології [7]. Слід відзначити, що в Україні дослідження характеристик вузлів ЩЗ на тлі хвороби Грейвса є поодинокими, і це питання вимагає глибшого вивчення, що обумовлено насамперед тим, що внаслідок Чорнобильської катастрофи зросла кількість хворих на рак ЩЗ загалом [8-10], і це дозволяє припустити його зростання на тлі хвороби Грейвса зокрема.

Наразі ультразвукове дослідження (УЗД) в поєднанні з тонкогільковою аспіраційною пункційною біопсією (ТАПБ) із цитологічним дослідженням пунктату є золотим стандартом передопераційної діагностики вузлів ЩЗ. УЗД є чутливішим методом виявлення пато-

логічних новоутворень порівняно з клінічними методами — чутливість складає відповідно 96,8% і 73,3% [11]. За допомогою УЗД фахівець може чітко оцінити морфологію лімфатичного вузла та васкуляризацію, оцінюючи кольорове зображення кровотоку. Ехографічно визначають розмір, форму та внутрішню ехоструктуру новоутворень ЩЗ [12]. Використання доплерографії допомагає оцінити судинний малюнок утворень і виявити патологічні зміни [13]. Процедура ТАПБ не зберігає структуру тканин новоутворення, тому методологія такої діагностики відрізняється від гістологічної та спирається головним чином на визначення певних цитологічних або імуноцитохімічних маркерів у клітинах фолікулярного епітелію [14-16]. Поєднання цих методик дозволяє диференціювати істинні осередки ЩЗ від «псевдоосередків», які часто мають місце на тлі хвороби Грейвса, визначити форму, будову, ехографічну структуру та васкуляризацію вузлів, а також їх клітинний склад.

Мета роботи — дослідити ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози на тлі хвороби Грейвса.

Матеріал і методи

Дослідження виконано в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» та в Київському

міському центрі ендокринної хірургії на базі КМКЛ № 3.

В усіх пацієнтів із хворобою Грейвса визначали вміст тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) і стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ) і проводили УЗД ЩЗ і ТАПБ вузлів ЩЗ із цитологічним дослідженням пунктату.

Визначення ТТГ здійснювали в лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas e 411 (Roshe Diagnostics GmbH, Німеччина). Референтні значення для ТТГ складалі 0,27-4,20 мкОд/мл. Дослідження АТ рТТГ виконували в Медичній лабораторії ДІЛА методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Siemens Architect 2000. Референтні значення для АТ рТТГ становили для позитивного результату $>0,55$ Од/л, для негативного — $<0,55$ Од/л.

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводили ультразвукове дослідження ЩЗ, ТАПБ із цитологічним дослідженням пунктату, цитохімічні та імуноцитохімічні дослідження.

Ультразвукове обстеження хворих проводили на ультразвукових апаратах TOSHIBA SSA-550A «NEMIO» та TOSHIBA SSA-580A «NEMIO XG» (Японія) з електронними лінійними датчиками частотою 9-12 МГц і довжиною скануючої поверхні 6 см.

Цитологічні дослідження виконували на пунктатах, отриманих шляхом ТАПБ. Проводили щонайменше три пункції з різних ділянок одного й того ж новоутворення з метою отримання об'єктивної інформації щодо клітинного складу вузла, який може різнитися в різних його ділянках. Інформативність нативних препаратів контролювали за допомогою мікроскопу з опущеним конденсором у ході виконання ТАПБ. Інформативними вважали препарати, на яких виявляли щонайменше 6-9 груп тиреоїдних клітин на кожному склі. Пунктати висушували на повітрі та фіксували метанолом впродовж 5 хвилин, забарвлювали впродовж 30 хвилин за методом Романовського. Результати цитологічного дослідження оцінювали за «Бетездівською системою тиреоїдної цитопатології (BSRTC)» із чіткою систематизацією цитологічних висновків і певним клініко-

діагностичним алгоритмом ведення хворих за кожним із них [17].

Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за Романовським, за допомогою методу відновлення активності антигенних детермінант [18]. Застосовували непрямий імунопероксидазний метод із використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоїдної пероксидази (TPO-47, DakoCytomation, Данія, розведення 1:50), тиреоглобуліну (DAK-Tg6, Dako, Данія, 1:100) і цитокератину-17 (Е 3, DakoCytomation, Данія, розведення 1:50). Як вторинні використовували антитіла проти g-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після імуноцитохімічної реакції ядра клітин додатково забарвлювали розчином гематоксиліну. Підраховували щонайменше 1000 антиген-позитивних епітеліоцитів у пунктаті.

Цитохімічне виявлення активності тиреоїдної пероксидази в епітелії пункційного матеріалу новоутворень ЩЗ проводили за допомогою модифікованого нами бензидинового методу, який здійснювали на нефіксованих і незабарвлених пунктатах [19].

Статистичне опрацювання даних робили за критерієм Стюдента. Розрахунки виконано в програмі Statistica 10.0.

Результати та обговорення

Загалом обстежено 310 пацієнтів із хворобою Грейвса — 285 (91,94%) жінок і 25 (8,06%) чоловіків. Вік пацієнтів складав від 19 до 70 років, у середньому $41,25 \pm 1,19$ року, тривалість захворювання — від 1 місяця до 15 років, у середньому $25,09 \pm 2,76$ місяця. Усі пацієнти отримували антитиреоїдну терапію, яка включала застосування тіонамідів (мерказоліл або тирозол), за необхідності — бета-блокатори та седативні препарати.

За результатами аналізу даних УЗД ЩЗ 310 хворих частка пацієнтів із дифузним зобом склала 78,39% (243 пацієнти), із вузловими утвореннями — 19,03% (59 пацієнтів), без збільшення об'єму ЩЗ — 2,58% (8 пацієнтів). Досліджено основні клінічні характеристики 59 хворих із вузлами ЩЗ, які порівнювали з аналогічними показниками хворих на дифузний зоб (60 осіб). Результати наведено в таблиці 1.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Основні клінічні характеристики обстежених

Показник	Хворі з вузлами ЩЗ, n=59	Хворі без вузлів ЩЗ, n=60	p
Стать, Ч/Ж	2/57	5/56	
Вік на час встановлення діагнозу ХГ	46,6±2,4	35,3±4,3	<0,05
Тривалість хвороби, роки	5,5±0,91	4,1±1,23	>0,05
Загальний об'єм ЩЗ, см ³	41,85±6,67	39,52±5,83	>0,05
Кількість хворих із БВЗ	52 (88,1%)	-	
Кількість пацієнтів із поодинокими вузлами	7 (11,9%)	-	
ТТГ	0,31±0,15	0,43±0,17	>0,05
АТ рТТГ	11,43±2,54	14,33±4,22	>0,05

Примітка: p — вірогідність різниці показників за критерієм Стюдента; БВЗ — багатовузловий зоб.

Таблиця 2. Ехографічні характеристики вузлів щитоподібної залози на тлі хвороби Грейвса

Характеристика	Кількість випадків
Чіткі межі, рівний контур	59 (100%)
Ізоехогенність	52 (88,1%)
Гіпоехогенність	7 (11,9%)
Гіперехогенність	0
Кістозні зміни	40 (67,8%)
Гіперехогенні включення	0

Як видно з таблиці 1, між пацієнтами з вузлами ЩЗ і дифузно збільшеною залозою не виявлено різниці за такими показниками, як вік на момент обстеження, тривалість захворювання, рівні ТТГ та АТ рТТГ. Вірогідну різницю виявлено для віку, в якому діагностовано хворобу Грейвса. Так, пацієнти з вузлами ЩЗ мали вірогідно більший вік під час дебюту хвороби Грейвса, ніж пацієнти з дифузно зміненою залозою.

Розмір вузлів ЩЗ складав від 5 до 70 мм, їх ехографічні характеристики наведено в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, усі вузли ЩЗ мали чіткі межі з рівним контуром, більшість із них — ізоехогенну структуру (87,5%) і кістозні зміни (67,8%).

За результатами цитологічних досліджень пунктатів вузлів ЩЗ на тлі хвороби Грейвса вузловий зоб (BSRTC-2) встановлено в 15 випадках (25,42%), аденоматозний вузловий зоб (BSRTC-2) — у 32 випадках (54,24%), вузловий зоб із Б-клітин (BSRTC-2) — у 4 випадках (6,78%), 6 випадків (10,17%) були малоінформативними (BSRTC-1), в 1 випадку

(1,69%) виявлено папілярну карциному, ще в 1 (1,69%) — підозру на малігнізацію.

Детальний аналіз цитологічних характеристик досліджуваних випадків продемонстрував, що для вузових зобів була характерною їх класична цитологічна картина з наявністю пластів фолікулярного епітелію регулярної структури, без ознак атипії та поліморфізму, із наявністю колоїду. Для таких випадків була характерною виражена імунцитохімічна реакція практично всіх епітеліальних клітин з антитілами до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Цитохімічно виявлено високу активність тиреоїдної пероксидази в епітелії (рис. 1).

Для випадків аденоматозних вузлів цитологічна картина відрізнялась більшим розмаїттям — мали місце ознаки проліферації, поліморфізму частини епітеліальних клітин. Для цих випадків була характерною виражена позитивна імунцитохімічна реакція більшості клітин з антитілами до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази, що свідчить на користь доброякісної природи вузлів (рис. 2). Але слід відзначити більш гетерогенну антигенну реакцію — частина клітин реагували з антитілами менш яскраво, виявлялися поодинокі епітеліальні клітини зі слабкою експресією тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Цитохімічно виявлено також дуже виражену експресію тиреоїдної пероксидази в більшості епітеліальних клітин, яка була яскравішою за подібну в пунктатах вузових зобів.

У препаратах вузових зобів із вираженою проліферацією Б-клітин спостерігали помірну реакцію з антитілами до тиреоглобуліну у 80-87% епітеліоцитів і помірну реакцію з антитілами до тиреоїдної пероксидази в 78-85% епітеліоцитів. Цитохімічну реакцію виявлення тиреоїдної пероксидази не проводили.

У пунктаті папілярної тиреоїдної карциноми виявлено характерні епітеліальні пласти, в основному нерегулярної архітектури, які склались із клітин неправильної форми, із чіткими межами, наявністю внутрішньоядерних включень, пилоподібного хроматину, мікроядер (в 1,1% епітеліоцитів). Що стосується імунцитохімічних досліджень, то реакція з антитілами до тиреоглобуліну була мозаїчною, імунопозитивними виявилися 69% епітеліоцитів. Водночас експресію тиреоїдної

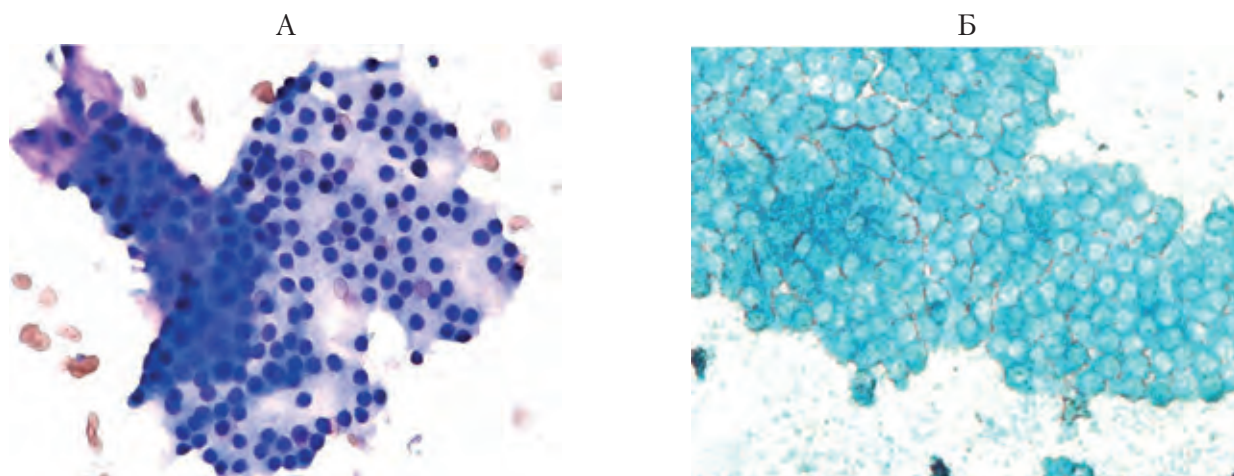


Рис. 1. Цитограма пунктату вузлового зоба: А — епітелій, забарвлення за Романовським; Б — інтенсивна цитохімічна реакція виявлення тиреоїдної пероксидази; $\times 200$.

пероксидази спостерігали лише у 22% тиреоцитів, цитохімічно активність ферменту виявлялась лише в поодиноких клітинах (рис. 3).

У випадку підозри на папілярну карциному було недостатньо цитологічних ознак для встановлення впевненого діагнозу папілярного тиреоїдного раку, оскільки епітеліальні пласти мали переважно регулярну архітектуру, такі цитологічні характеристики малігнізації, як внутрішньоядерні інвагінації та мікроядра, були відсутні. Як нами показано раніше, цитохімічне визначення активності тиреоїдної пероксидази допомагає в диференційній передопераційній діагностиці новоутворень ЩЗ у складних випадках [19]. На користь цитологічного встановлення малігнізації в даному випадку була присутність тиреоїдної пероксидази лише в поодиноких тиреоцитах. Крім того, у пунктаті було виявлено 4,7% епітеліоцитів, що містили цитокератин-17, який є цитологічним маркером малігнізації [20], що було підтверджено гістологічно (рис. 4). Слід відзначити мозаїчну реакцію з антитілами до тиреоглобуліну — лише 70% епітеліоцитів пунктату.

Результати цитологічних, імуноцитохімічних і цитохімічних досліджень пунктатів вузлів ЩЗ у пацієнтів із хворобою Грейвса наведено в таблиці 3.

Отже, проведення комплексних цитологічних, імуноцитохімічних і цитохімічних досліджень вузлів ЩЗ у пацієнтів із хворобою Грейвса дозволило визначити їх природу. Цікаво, що в жодному випадку в пунктатах утворень не виявлено цитологічних ознак лімфоїд-

ної інфільтрації, яку спостерігали в пунктатах тканини ЩЗ.

Проведене дослідження дозволило встановити, що наявність вузлів ЩЗ на тлі хвороби Грейвса не пов'язано з такими показниками, як тривалість хвороби, рівні ТТГ та АТ рТТГ. Вірогідну різницю виявлено лише для віку,

Таблиця 3. Цитологічні характеристики осередкових утворень за хвороби Грейвса (n=59)

Кількість випадків	Цитологічні характеристики	Імуноцитохімічні характеристики (% тиреоцитів у пунктаті)		
		тирео-глобулін	ТПО (імуно-цитохімія)	ТПО (цитохімія)
Вузловий зоб (25,42%)	Пласти регулярної структури, колоїд	90-98	92-97	Всі
Аденоматозний вузол (54,24%)	Проліферація, інколи поліморфізм епітелію	82-95	85-92	Більша частина, яскраво
Вузловий зоб із Б-клітин (6,78%)	Виражена проліферація Б-епітелію на тлі незначної кількості фолікулярного епітелію	80-87	78-85	-
Папілярна карцинома (1,69%)	Пласти нерегулярної структури, внутрішньоядерні інвагінації, мікроядра	69	22	Поодинокі
Підозра на малігнізацію (1,69%)	Ознаки атипії, епітелію, інколи пласти нерегулярної структури	70	18	Поодинокі

Оригінальні дослідження

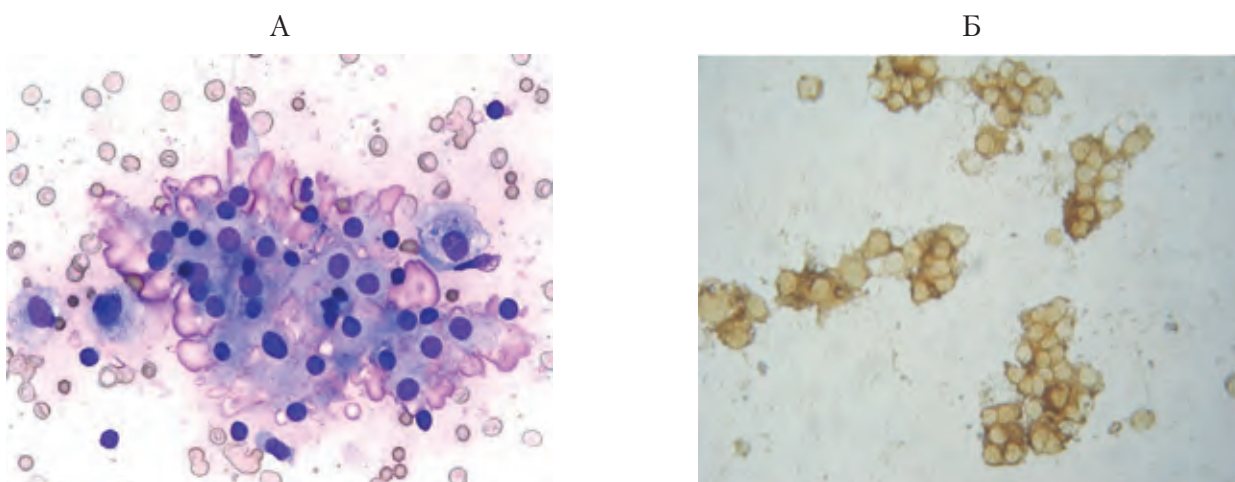


Рис. 2. Цитограма пунктату аденоматозного вузла: А — епітелій, забарвлення за Романовським; Б — виражена імуноцитохімічна реакція з антитілами до тиреоїдної пероксидази: $\times 200$.

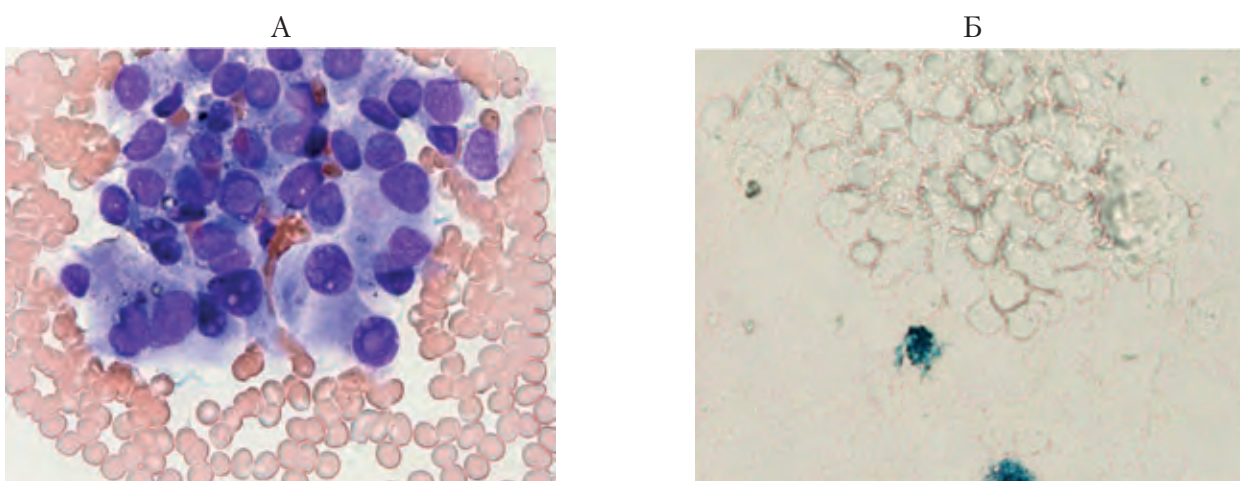


Рис. 3. Цитограма пунктату папілярного раку ЩЗ: А — пласт фолікулярного епітелію нерегулярної структури, із наявністю внутрішньоядерних інвагінацій, забарвлення за Романовським; Б — цитохімічна реакція виявлення тиреоїдної пероксидази, відсутність реакції епітелію, забарвленими виявилися лише гемосидерофаги; $\times 400$.

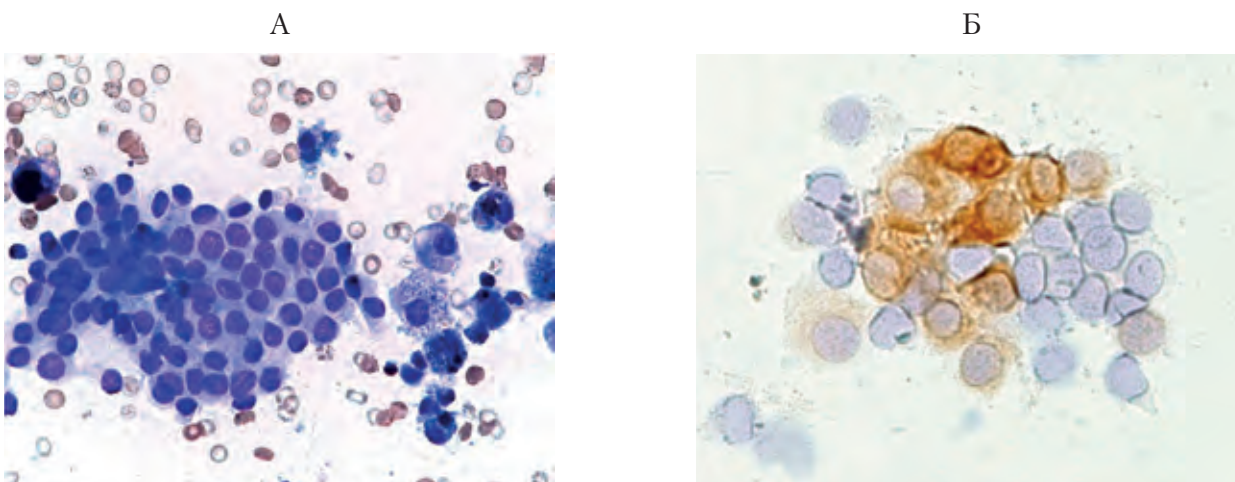


Рис. 4. Цитограма папілярної карциноми ЩЗ: А — цитологічна картина, забарвлення за Романовським; Б — високий вміст цитокератин-17-позитивних тиреоцитів у пунктаті, імуноцитохімічна реакція; $\times 400$.

в якому діагностовано хворобу Грейвса — пацієнти з вузлами ЩЗ мали вірогідно більший вік на час дебюту хвороби Грейвса, ніж пацієнти з дифузно зміненою залозою. Отримані дані збігаються з даними інших дослідників щодо більшої частоти розвитку вузлів ЩЗ у пацієнтів старшого віку [1, 21]. Виявлено, що кількість хворих із багатовузловим зобом значно перевищувала кількість пацієнтів із поодинокими вузлами (88,1% проти 11,9%), а переважаючими ехографічними характеристиками вузлів були чіткі межі, рівний контур і кістозні зміни.

Частота випадків папілярної карциноми за результатами цитологічного дослідження співпадає з даними літератури, за якими вона коливається в межах від 0,4% до 9,8% (3, 22, 23).

Проведене дослідження виявило типову для вузлових або аденоматозних вузлів цитологічну картину у 86,44% випадків вузлів ЩЗ на тлі хвороби Грейвса. Імуноцитохімічні дослідження та висока активність тиреоїдної пероксидази підтвердили їх доброякісну природу. Для аденоматозних вузлів характерними були ознаки вираженої проліферації та деякого поліморфізму епітелію, висока імуноцитохімічна та цитохімічна активність тиреоїдної пероксидази в більшості тиреоцитів, характерною була наявність тиреоглобуліну в більшості, але не в усіх епітеліоцитах пунктату. Встановленню цитологічного діагнозу папілярної карциноми за відсутності чітких цитологічних ознак малігнізації сприяло виявлення високого вмісту цитокератин-17-позитивних клітин і низького вмісту в пунктатах тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну.

Використання додаткових імуноцитохімічних методів дослідження для підвищення точності цитологічної діагностики є сучасним світовим трендом [14-16]. Водночас імуноцитохімічне визначення цитокератину-17 і цитохімічне визначення активності тиреоїдної пероксидази в цитологічній діагностиці вузлів ЩЗ у пацієнтів із хворобою Грейвса запропоновано нами вперше [19, 20]. Це дуже важливо для цитологічної діагностики подібних утворень, оскільки саме для хвороби Грейвса є характерними поліморфізм і виражена атипія епітелію, а ядерні характеристики навіть мімікують папілярну карциному [24-26]. Тому необхідно мати можливість диференціювати

цитологічні зміни, характерні для хвороби Грейвса, від злоякісної патології.

Висновки

1. Вузлові утворення ЩЗ на тлі хвороби Грейвса частіше виявляються у хворих старшого віку на момент дебюту хвороби.
2. Серед пацієнтів із хворобою Грейвса кількість хворих із багатовузловим зобом перевищує кількість осіб із поодинокими вузлами ЩЗ (88,1% проти 11,9%), а переважаючими ехографічними характеристиками останніх є чіткі межі, рівний контур і кістозні зміни.
3. Цитологічні дослідження дозволили встановити більшу частоту випадків аденоматозного вузлового зоба (BSRTC-2) — 54,24% на тлі хвороби Грейвса.
4. Папілярну карциному за результатами цитологічних досліджень пунктатів ЩЗ встановлено в 1 випадку (1,69%), підозру на малігнізацію — також в 1 випадку (1,69%).
5. Встановленню цитологічного діагнозу папілярної карциноми за відсутності чітких цитологічних ознак малігнізації сприяє виявлення високого вмісту цитокератин-17-позитивних клітин і низького вмісту в пунктатах тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну.

Список використаної літератури

1. Priscila Carnerio Moreira Lima, Arnaldo Moura Neto, Marcos Antonio Tambascia. Risk factors associated with benign and malignant nodules in autoimmune thyroid disease. *ISRN Endocrinol.* 2013;673146.
2. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid, nodules and thyroid cancer. *Clinical Endocrinology.* 2001;55(6):711-718.
3. Pacini F, Elisei R, Di Coscio G, Anelli S, Macchia E, Concetti R, Miccoli P, Arganini M, Pinchera A. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *The Journal of Endocrinological investigation.* 1988;11(2):107-112.
4. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Archives of Internal Medicine.* 1999;159(15):1705-1708.
5. Yu GP, Li JCL, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid.* 2010;20(5):465-473.
6. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Hormone and Metabolic Research.* 2012;44(4):255-262.
7. Дінець АВ, Фомін ПД, Гульчій МВ, Олійник ОБ. Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса. *Український медичний часопис.* 2012;3:136-138. (Dinets' AV, Fomin PD, Hul'chiy MV, Oliynyk OB. Clinical and morphological features of papillary

Оригінальні дослідження

- microcarcinoma of the thyroid gland on the background of Graves' disease. *Ukrayins'kyi medychnyy chasopys*. 2012;3:136-8).
8. 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.
 9. 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.
 10. Bogdanova T, Zurnadzhy L, Nikiforov Y, Rebecca J, Leeman-Neill, Tronko M, Chanock S, Mabuchi K, Likhtarov I, Kovgan L, Drozdovitch V, Little M, Hatch M, Zablotska L, Shpak V, McConnell R, Brenner A. Histopathological features of papillary thyroid carcinomas detected during four screening examinations of a Ukrainian-American cohort. *Br J Cancer*. 2015;113:1556-1564.
 11. Ahuja AT, Ying M, Ho SY. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8:48-56.
 12. Ying M, Ahuja A. Sonography of Neck Lymph Nodes. Part I: Normal Lymph Nodes. *Clinical Radiology*. 2003;58:351-8.
 13. Robson C.D. Imaging of head and neck neoplasms in children. *Pediatr Radiol*. 2010;40(4):499-509.
 14. Nguyen Q, Lee E, Huang M. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(1):30-40.
 15. Kini S. *Guides to clinical aspiration biopsy*. Thyroid. 1st ed. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers Inc.—1987.
 16. Clark D, Faquin W. *Thyroid cytopathology. Essentials in cytopathology*. New York: Springer, 2005.
 17. Cibas ES, Ali SZ.; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol*. 2009; 132(5):658-665.
 18. 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 Announc*. 1996;138:40-43.
 19. Зелінська ГВ. Цитохімічне та імунітохімічне дослідження експресії тиреоїдної пероксидази в передопераційній діагностиці папілярного раку щитоподібної залози та його радіоїодрезистентних метастазів. *Онкологія*. 2019; 21 (3): 1-6. (Zelins'ka HV. Cytochemical and immunocytochemical study of thyroid peroxidase expression in preoperative diagnosis of papillary thyroid cancer and its radioiodine-resistant metastases. *Onkologiya*. 2019; 21 (3): 1-6).
 20. Зелінська ГВ. Цитокератин № 17 і тиреоїдна пероксидаза в якості імунітохімічних маркерів доопераційного прогнозування радіоїодрезистентності та ефективності радіоїодтерапії папілярного раку щитоподібної залози. *Онкологія*. 2019; 21(1):31-5. (Zelinska HV. Cytokeratin № 17 and thyroid peroxidase as immunocytochemical markers of preoperative prediction of radioiodine resistance and efficacy of radioiodine therapy for papillary thyroid cancer. *Onkologiya*. 2019; 21(1):31-5).
 21. Kim WB, Han SM, Kim TY, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Grave's disease. *Clinical Endocrinology*. 2004; 60(6):719-725.
 22. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy. Follow up study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1974;38(6):976-998.
 23. Filetti S, Belfiore A, Amir SM, et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1988;318(12):753-759.
 24. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidgraves.html>
 25. Scott R, Anderson M.D, Susan Mandel M.D., M.P.H. Virginia A. LiVolsi M.D. Prabodh K. Gupta M.D. Zubair W. Baloch M.D. Can cytomorphology differentiate between benign nodules and tumors arising in Graves' disease? *Diagnostic cytopathology*. 2004;31(1):64-67.
 26. Hang J, Lilo M, Bishop J, Ali S. Diagnostic accuracy of Fine Needle Aspiration in thyroid nodules arising in patients with Graves disease. *Acta Cytologia*. 2017;61:117-27.

(Надійшла до редакції 22.05.2020 р.)

Ультразвуковые и цитологические характеристики узловых образований щитовидной железы при болезни Грейвса

Ю.В. Булдыгина¹, А.В. Зелинская¹, С.Л. Шляхтыч²,
Ю.Н. Тарашенко¹

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

²Киевский городской центр эндокринной хирургии на базе КГКБ № 3

Резюме. Цель — исследовать ультразвуковые и цитологические характеристики узловых образований щитовидной железы при болезни Грейвса. **Материал и методы.** Клинические, лабораторные, ультразвуковые, цитологические, иммуноцитохимические исследования проведены у 59 пациентов с узлами в щитовидной железе (ЩЖ) при болезни Грейвса. Оценивали такие клинические параметры, как возраст больных на момент дебюта болезни Грейвса, длительность заболевания, а также лабораторные показатели — уровни тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и антител к рецептору ТТГ; ультразвуковые характеристики — объем ЩЖ, количество узловых образований, эхогенность, эхоструктуру, наличие кистозных изменений и гиперэхогенных включений. Цитологические и иммуноцитохимические исследования проводили на пункционном материале данных узлов, окрашенном по Романовскому. Использовали непрямой иммунопероксидазный метод с моноклональными антителами к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину и цитокератину-17. Цитохимические исследования проводили на нефиксированных пунктатах. Статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента, расчеты выполнены в программе Statistica 10.0. **Результаты.** По данным клинического исследования, пациенты с узлами в ЩЖ имели достоверно больший возраст во время дебюта болезни Грейвса, чем пациенты с диффузно увеличенной железой ($p < 0,05$). Наличие узлов ЩЖ не было связано с такими показателями, как длительность болезни, уровни ТТГ и антител к рецептору ТТГ. У большинства пациентов имел место многоузловой зоб (88,1%). Согласно данным ультразвукового исследования все узлы ЩЖ имели четкие границы с ровным контуром, большинство из них — изоэхогенную структуру (87,5%) и кистозные изменения (67,8%). Цитологически узловой зоб (BSRTC-2) установлен в 15 случаях (25,42%), аденоматозный узловой зоб (BSRTC-2) — в 32 случаях (54,24%), узловой зоб из Б-клеток (BSRTC-2) — в 4 случаях (6,78%); 6 случаев (10,17%) были малоинформативными (BSRTC-1), в 1 случае (1,69%) выявлена папиллярная карцинома, и еще в 1 (1,69%) — подозрение на малигнизацию. Иммуноцитохимические и цитохимические исследования продемонстрировали высокую активность тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина в пунктатах узловых и аденоматозных зобов. В то же время в пунктатах папиллярных карцином тиреоидная пероксидаза была выявлена лишь в 18-22% эпителиоцитов, тиреоглобулин — в 69-70% тиреоцитов, цитокератин-17 — в 4,7% клеток, что позволило уста-

новить цитологический диагноз. **Выводы.** Узловые образования при болезни Грейвса чаще выявляются у больных старшего возраста на момент дебюта заболевания. При болезни Грейвса количество больных с многоузловым зобом превышает количество пациентов с одиночными узлами ЩЖ (88,1% против 11,9%), а преобладающими эхографическими характеристиками последних являются четкие границы, ровный контур и кистозные изменения. Цитологические исследования позволили установить большую частоту случаев аденоматозного узлового зоба (BSRTC-2) — 54,24% при болезни Грейвса. Папиллярная карцинома по результатам цитологических исследований пунктатов выявлена в 1 случае (1,69%), подозрение на малигнизацию — также в 1-м случае (1,69%). Установлению цитологического диагноза папиллярной карциномы при отсутствии четких цитологических признаков малигнизации способствует выявление высокого содержания цитокератин-17-позитивных клеток и низкого содержания в пунктатах тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина.

Ключевые слова: щитовидная железа, болезнь Грейвса, узловые образования, папиллярная карцинома, цитологические исследования.

Ultra-sound and cytological characteristics of the thyroid nodules in Graves' disease

Yu.V. Buldygina¹, G.V. Zelinskaya¹, S.L. Shlyakhtich²,
Yu.M. Tarashchenko¹

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

²Kyiv City Center for Endocrine Surgery on the basis of KCKH № 3

Abstract. The aim is to investigate the ultrasound and cytological characteristics of the thyroid nodules in Graves' disease. **Material and methods.** Clinical, laboratory, ultrasound, cytological, immunocytochemical, cytochemical studies were performed in 59 patients with thyroid nodules in Graves' disease. Clinical parameters such as age of patients at the time of Graves' disease debut, disease duration, and laboratory parameters were evaluated: thyroid-stimulating pituitary hormone levels and antibodies to the TSH receptor; ultrasonic characteristics — volume of thyroid gland, number of foci, echogenicity, echostructure, cystic changes and hyperechogenic inclusions. Cytological and immunocytochemical studies were performed on the FNA smears of foci, stained ac-

cording to Romanovsky. Indirect immunoperoxidase method with monoclonal antibodies to thyroid peroxidase, thyroglobulin and cytokeratin-17 was used. Cytochemical studies were performed on non-fixed smears. Statistical analysis was performed by t — criterion of Student. Calculations are made in the program Statistica 10.0. **Results.** According to clinical study, patients with focal lesions were likely to have older age at the debut of Graves' disease than patients with diffusely altered gland without lesions ($p < 0,05$). Existence of focal formations were not related with such indicators as the duration of the disease, level of TSH and TSH receptor antibodies. Most patients had multisite goiter (88.1%). According to ultrasound examination all thyroid nodules had clear boundaries with a flat contour (100%), isoechogenic structure (87.5%) and cystic changes (67.8%). Cytological examination demonstrated that nodular goiter (BSRTC-2) was detected in 15 cases (25.42%), adenomatous nodular goiter (BSRTC-2) — in 32 cases (54.24%), nodular goiter with B-cells (BSRTC-2) — in 4 cases (6.78%); 6 cases (10.17%) were uninformative (BSRTC -1), in 1 case (1.69%) papillary carcinoma was detected, and in 1 — (1.69%) there was a suspicion of malignancy. Immunocytochemical and cytochemical examinations demonstrated high activity of thyroid peroxidase and thyroglobulin in FNA smears of nodular and adenomatous goiter. At the same time, thyroid peroxidase was detected only for 18-22% of epithelial cells, Tg — in 69-70% of thyrocytes, cytokeratin-17 for 4.7% of cells in FNA smears of papillary carcinoma which allowed to reveal cytological diagnosis.

Conclusions. Focal lesions of the thyroid gland for Graves' disease are more commonly found in patients of older age at the time of the debut of Graves' disease. For Graves disease the number of patients with multinodular goiter exceeds the number of patients with single focal entities (88.1% vs. 11.9%) and predominated features are clear boundaries, smooth contours and cystic changes. Cytological studies have shown a higher incidence of adenomatous nodular goiter (BSRTC -2) — 54.24% for Graves' disease. Papillary carcinoma, according to the results of cytological examinations of FNA smears, was found in 1 case (1.69%), suspected malignancy also in 1 case (1.69%). Detection of cytological diagnosis of papillary carcinoma in the absence of clear cytological signs of malignancy, contributes to detection of high levels of cytokeratin-17-positive cells and low content in the thyrocytes of thyroid peroxidase and thyroglobulin.

Keywords: thyroid, Graves disease, thyroid nodules, papillary carcinoma, cytological studies.

Ассоциация укорочения длины теломер с состоянием вегетативной нервной и антиоксидантной систем у пациентов пожилого возраста с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа

М.С. Черская¹,
В.Е. Кондратюк²,
В.М. Кухарский³,
Д.С. Красненков³,
В.Г. Гурьянов²

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

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

³ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Резюме. Количество теломер, потерянных во время каждого деления клеток, варьируется у разных людей. Предыдущие исследования показали, что увеличение окислительного стресса и хронического воспаления связаны с ускоренным укорочением теломер, однако механизм, лежащий в основе объединения укорочения длины теломер с этими факторами риска, остается гипотетическим. **Целью** данного исследования было определение взаимосвязи длины теломер с показателями оксидативного стресса и вариабельности ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом на разных стадиях, в том числе перенесших ишемический атеротромботический инсульт, а также выявление влияния вышеуказанных факторов на прогноз укорочения длины теломер у данной категории пациентов. **Материал и методы.** В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 84 пациента с церебральным атеросклерозом (ЦА) 1-3-й степени и сахарным диабетом 2-го типа (СД). Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабора-

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

© М.С. Черская, В.Е. Кондратюк, В.М. Кухарский, Д.С. Красненков, В.Г. Гурьянов

торное и инструментальное обследование (электрокардиография (ЭКГ), МРТ головного мозга). **Результаты.** Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от относительной длины теломер. Медиана относительной длины теломер составила 2,848. Доля мужчин составила 21,2% в 1-й и 52,0% во 2-й группах. Для выявления связи показателей использовали метод построения логистических моделей регрессии. Установлена статистически значимая положительная связь риска укорочения теломер с индексом вегетативной регуляции ритма сердца (НЧ/ВЧ) и концентрацией тиобарбитурореактивных веществ (TBARs). **Выводы.** Изменения ВРС и TBARs у пациентов с ЦА и СД связаны с длиной теломер — маркером клеточного старения. Длина теломер может стать ранним маркером ослабления автономной регуляции сердечной деятельности и отражать истинный биологический возраст ВНС.

Ключевые слова: длина теломер, вегетативная нервная система, оксидативный стресс, церебральный атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа.

Введение

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, приводящая к постепенному нарушению его функционирования с развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения вследствие хронической гипоперфузии церебральных структур и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений. Термин «ХИМ» введен в Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10): Рубрика 167.8 — ишемия мозга хроническая (Other specified cerebrovascular diseases: Cerebral ischaemia (chronic)). В нашей стране этот термин используется вместо более широкого определения, включающего в том числе последствия острых сосудистых мозговых нарушений — «дисциркуляторная энцефалопатия». Развитие современных методов нейровизуализации показало, что существует возможность оценки снижения мозгового кровотока и метаболизма и подтвердило правомерность выделения ХИМ.

Механизмы, по которым формируется хроническое ишемическое поражение головного мозга, включают элементы нейродегенерации и воспаления преимущественно в белом веществе. Гипоперфузия сопровождается вовлечением в патологический процесс коры больших полушарий в относительно меньшей степени. Таким образом, ключевая роль в ряде изменений вследствие ХИМ у подавляющего большинства больных принадлежит не первично-

му поражению тех или иных корковых зон или систем, а нарушению связей между различными корковыми отделами и корковыми образованиями и субкортикальными структурами, приводящему к их разобщению. Выяснение механизмов биохимических изменений при развитии цереброваскулярных заболеваний является одной из главных проблем современной медицины.

Изменение функции и структуры сердечной мышцы в ответ на острую и хроническую ишемию головного мозга уже много лет рассматривают в рамках церебро-кардиального синдрома — сложного комплекса метаболических, структурных и электрофизиологических сдвигов, возникающих в миокарде в ответ на острую или хроническую ишемию головного мозга [3]. Доказано, что ишемическое повреждение мозга играет важную роль в развитии электрической нестабильности миокарда, одним из проявлений которой является снижение вариабельности ритма сердца (ВРС), используемое для прогнозирования тяжести и исхода заболевания [1, 9, 11]. Острое и/или хроническое нарушение мозгового кровообращения приводит к изменению автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, нарушению ВРС, повышению уровня катехоламинов в плазме и увеличению случаев кардиальных аритмий, что в свою очередь может обусловить увеличение вероятности внезапной смерти [1, 2, 5, 7, 12].

Известно, что в последние годы среди сосудистых болезней мозга увеличивается доля ишемических форм. С учетом прогрессирую-

Оригінальні дослідження

щего старения населения планеты проблема цереброваскулярных заболеваний остается актуальной и в будущем. В условиях хронической церебральной ишемии запускается каскад биохимических реакций в ткани головного мозга, приводящий к внутриклеточному накоплению свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов, избыточной генерации активных форм кислорода и, как следствие, гибели нейронов. Как и в других тканях, в мозге есть антиоксидантная система (супероксиддисмутаза — СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион — GSH), которая защищает его от свободных радикалов. Церебральная ткань восприимчива к окислительному стрессу из-за ее высокой потребности в кислороде. Система GSH необходима для защиты нейронов в условиях окислительного стресса [15, 17]. У пациентов старшей возрастной группы хроническая ишемия мозга часто развивается на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа, который является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. Число больных СД стремительно растет. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2025 году общее число больных может достичь 380 миллионов. При сочетании ХИМ и СД нарушается баланс в системе оксиданты/антиоксиданты. Установлено, что механизмы антиоксидантной защиты универсальны для всех живых [14]. По мере развития современных представлений становится все более понятной роль оксидативного стресса, представляющего собой дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантными защитными механизмами организма как центрального звена патогенеза ряда острых и хронических состояний и заболеваний, таких как атеросклероз, СД, ишемия и др. [14]. В конечном итоге все эти воздействия могут приводить к напряжению и последующей декомпенсации механизмов антиоксидантной защиты организма и развитию оксидативного стресса, проявляющегося на клеточном, тканевом и органном уровнях.

Количество теломер, потерянных во время каждого деления клеток, варьируется у разных людей. Предыдущие исследования показали, что увеличение окислительного стресса и хронического воспаления связаны с более высокой потерей теломер и ускоренным их укорочением [10, 12]. Несколько общих фак-

торов риска для сердечно-сосудистых заболеваний, таких как курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертензия, ожирение, низкая физическая активность, потребление алкоголя и психосоциальные проблемы, были связаны с короткой длиной теломер. Однако механизм, лежащий в основе объединения укорочения длины теломер с этими факторами риска, остается гипотетическим.

Целью данного исследования было определение взаимосвязи длины теломер с показателями оксидативного стресса и вариабельности ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом на разных стадиях, в том числе перенесших ишемический атеротромботический инсульт, а также выявление влияния вышеуказанных факторов на прогноз укорочения длины теломер у данной категории пациентов.

Материал и методы

В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 84 пациента с церебральным атеросклерозом (ЦА) 1-3-й степени и СД. Диагноз «Церебральный атеросклероз» формулировался в соответствии с классификацией атеросклероза ВОЗ 2015 года и подтверждался данными лабораторных и инструментальных исследований (ультразвуковая доплерография церебральных артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга).

Дизайн исследования: простое, проспективное, нерандомизированное, с последовательным включением пациентов.

В исследование не включали пациентов со всеми формами фибрилляции предсердий, с некорригируемым артериальным давлением (АД) >160/90 мм рт. ст., другими нарушениями ритма, требующими проведения антиаритмической терапии, снижением фракции выброса (ФВ) <40% по данным двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), клинически выраженной сердечной недостаточностью, значительно выраженными нарушениями функции почек и печени, с наркотической или алкогольной зависимостью, перенесенными острыми воспалительными заболеваниями в течение предшествующего месяца. Также в исследовании не принимали участие пациенты, перенесшие реваскуляризацию,

с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда и ревматическими пороками сердца.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное (общий анализ крови и мочи, определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина) и инструментальное обследование (трансторакальная ЭхоКГ, электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, МРТ головного мозга).

Протокол исследования одобрен комитетами по этике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины» и ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины». Все участники дали письменное информированное согласие. Хельсинкская декларация (2000 г.) и применимые национальные стандарты, касающиеся их участия в исследованиях, были учтены.

Образцы крови отбирали в вакутайнеры, содержащие ЭДТА. На протяжении 30 минут после забора крови производили выделение мононуклеарных клеток периферической крови на градиенте (1,077 г/см³). После выделения клетки замораживали и хранили в жидком азоте при –196 °С. Выделение ДНК производили из размороженных клеток, используя метод фенол-хлороформной очистки [14]. Контроль чистоты, концентрации и целостности ДНК проводили с помощью спектрофотометрии и агарозного геля-электрофореза.

Относительные длины теломер (ОДТ) измеряли с помощью мультиплексной количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR — кПЦР-РВ) [4]. Реакционная смесь для ПЦР была приготовлена с использованием коммерческого набора реагентов Luna® Universal qPCR и RT-qPCR (New England Biolabs) с добавлением бетаина (Sigma-Aldrich) до конечной концентрации 1 М. Для мультиплексной кПЦР пара теломерных праймеров *telg* и *telc* (конечные концентрации каждого — 450 нмоль) была объединена с парой праймеров альбумина *albu* и *albd* (конечные концентрации каждого — 250 нмоль) в мастер-микс. Список праймеров, используемых для анализа кПЦР-РВ, приводится ниже в таблице 1.

Таблица 1. Список праймеров, использованных для количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (кПЦР-РВ)

Название праймера	Последовательность нуклеотидов праймера
TS	5'-AATCCGTCGAGCAGAGTT-3'
ACX	5'-GCGCGGCTTACCCTTACCCTTACCCTAACCC-3'
Telg	5'-ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTG GGTTTGGGTTAGTG-3'
Telc	5'-TGTTAGGTATCC STATCCCTATCCCTATCCCTATC CCTAACCA-3'
Albu	5'-CGGCGGCGGGCGGCGGGCTGGGCGGAA ATGCTGCACAGAATCCTTG-3'

Профиль термоциклирования был следующим: 95 °С — 15 мин.; 2 цикла: 94 °С — 15 с и 49 °С — 15 с; 32 цикла: 94 °С — 15 с, 62 °С — 10 с, 74 °С — 15 с и с получением сигнала, 84 °С — 10 с, 88 °С — 15 с и с получением сигнала. Для формирования калибровочной кривой ПЦР проводили для четырех концентраций эталонной ДНК (в двух экземплярах), которые охватывают диапазон 27-кратных серийных разведений.

Все образцы ДНК были проанализированы в триплетах. Кривые амплификации были сгенерированы программным обеспечением Opticon Monitor 3. Для этого после термоциклирования и сбора исходных данных с помощью программного обеспечения Opticon Monitor 3 для каждой постановки были построены две стандартные кривые: для теломерного сигнала и для гена сигнала однокопийного гена альбумина. ОДТ были выражены в виде отношения T/S, где T — число теломерных повторов, а S — число повторов гена альбумина.

Теломеразную активность определяли с помощью протокола амплификации тандемных повторов с детекцией в реальном времени (ПАТП-РВ) [2]. Мононуклеарные клетки периферической крови и клетки НЕК293 (положительный контроль) обрабатывали буфером для лизиса NP-40 от Invitrogen (50 ммоль Трис, pH 7,4, 250 ммоль NaCl, 5 ммоль ЭДТА, 50 ммоль NaF, 1 ммоль Na₃VO₄, 1% Nonidet™ P40 (NP40) 0,02% NaN₃) с 1 ммоль PMSF (Sigma-Aldrich) и 10 мкл/мл (об./об.) раствора с ингибитором протеаз (Sigma-Aldrich) на льду в течение 30 минут. Последующее центрифугирование проводили при 16 400 g в течение 20 мин. при +4 °С. 180 мкл супернатанта переносили в свежую пробирку. Измерение концентрации белка

Оригінальні дослідження

проводили с помощью набора для анализа белка Pierce™ BCA (Thermo Scientific) согласно протоколам производителя.

Реакционную смесь для кПЦР-РВ готовили на основе Luna Universal qPCR и RT-qPCR (New England Biolabs) с добавлением EGTA до конечной концентрации 5 мМ, конечная концентрация праймеров была 400 нМ для АСХ и 400 нМ для TS. 2 мкл лизата добавляли к 23 мкл смеси ПАТП-РВ и инкубировали в течение 30 мин. при 30 °С. Затем проводили ПЦР при следующих условиях: 95 °С — 1 мин.; 40 циклов: из 95 °С — 15 с, 60 °С — 1 мин. и с получением сигнала. ПЦР-продукты были количественно определены с помощью Chromo4 (Bio-Rad) и проанализированы в программном обеспечении Opticon Monitor v3.1. Клетки НЕК293 использовали для генерации стандартной кривой, построенной на точках пяти вариантов разведений.

Для определения активности каталазы использовали гемолизат крови, который получали путем осмотического гемолиза цельной крови с дистиллированной водой и одного цикла замораживания с последующим центрифугированием. Разведенный гемолизат крови инкубировали с раствором гидрогена пероксида и спектрофотометрически определяли активность каталазы по количеству продукта реакции остаточного гидрогена пероксида с молибдатом аммония [13]. Для создания калибровочного графика использовали раствор коммерчески доступной каталазы (Sigma, C9322). Результаты выражали в единицах активности фермента на 1 мл крови.

Активность СОД (КФ 1.1.15.1.) в плазме крови определяли непрямым спектрофотометрическим методом на основе реакции супероксид-зависимого окисления кверцетина, в щелочной среде, в присутствии тетраметилэтилендиамина [17]. Реакция сопровождается обесцвечиванием рабочего раствора в области пропускания с максимумом при 406 нм. Фермент СОД перехватывает супероксид-радикалы и подавляет окисление кверцетина. При времени инкубации 20 мин. степень ингибции строго количественно зависит от концентрации СОД. Содержание фермента в биологическом материале рассчитывается с помощью калибровочного графика, полученного на основании измерения активности

коммерчески доступной СОД (Sigma, S9697). Активность СОД выражали в единицах активности на 1 мл плазмы.

Концентрацию ТБК-активных продуктов (МДА) определяли, используя реакцию нагревания малонового диальдегида с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) в кислой среде с образованием окрашенного триметинового комплекса с максимумом флуоресцентного излучения при $\mu=530$ нм при условиях возбуждения светом из $\mu=484$ нм [25, 26]. Плазму крови инкубировали с ТБК в присутствии трихлоруксусной кислоты при нагревании. После охлаждения образцов проводили экстракцию ТБК-активных продуктов н-бутанолом. Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре. Концентрацию ТБК-активных продуктов (МДА) рассчитывали по калибровочной кривой, созданной с использованием коммерческого МДА (Sigma, 63287), и выражали в мкМ/л.

Содержание GSH в плазме крови определяли спектрофлуориметрическим методом с использованием ортофталевого альдегида, в результате реакции которого с GSH образуются высокофлуоресцентные продукты, которые возбуждаются излучением при 350 нм и имеют четко выраженный пик флуоресценции при 420 нм [18]. Концентрацию GSH рассчитывали по калибровочной кривой, созданной с использованием коммерческого GSH (Синбиас, Украина) и выражали в мкМ/л. Интенсивность флуоресценции гликированных протеинов в плазме крови измеряли при возбуждении 370 нм и эмиссии 440 нм с помощью спектрофлуорометра Varioscan и выражали в мкМ/л [7]. Для создания калибровочной кривой был приготовлен условный гликированный белок — bsa-глюкоза. Смесь BSA и d-глюкозы в фосфатном буфере инкубировали при 37 °С в течение 6 недель.

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 (SDNN, мс), стандартное отклонение разностей продолжительности соседних

интервалов R–R (RMSSD, мс). При выполнении спектрального анализа определяли: общую мощность спектра ритма сердца (tP , $мс^2$), мощности в диапазоне 0,00–0,04 Гц (Vlf , $мс^2$), 0,04–0,15 Гц (lf , $мс^2$), 0,15–0,4 Гц (hf , $мс^2$) и соотношение lf/hf . Спектральные составляющие lf и hf анализировали как в абсолютных значениях, так и в производных от них нормализованных единицах (н.е.), которые автоматически рассчитывались по формулам: $l_{norm} = lf / (tP - Vlf) \times 100\%$ и $hf_{norm} = hf / (tP - Vlf) \times 100\%$. Определяли также структуру спектра в процентном соотношении составляющих: % Vlf , % lf , % hf .

Систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) (мм рт. ст.) измеряли дважды с помощью стандартного сфигмоманометра в положении пациента сидя после не менее 10 мин. отдыха. Уровни глюкозы в плазме определяли стандартным глюкозооксидазным методом.

Для представления результатов в случае количественных переменных рассчитывали среднее значение показателя и его среднеквадратическое отклонение ($\pm SD$) в случае нормального закона распределения либо медианное значение показателя (Me) и значения первого (Q_I) и третьего (Q_{III}) квартилей в случае закона распределения, отличного от нормального. Проверку распределения на нормальность проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для представления качественных признаков рассчитывали их частоту (%). При проведении сравнения количественных показателей в двух группах использовали t -критерий (в случае нормального закона распределения), критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения, отличного от нормального). При проведении сравнения качественных показателей использован точный критерий Фишера. Критический уровень значимости во всех случаях — $p < 0,05$.

При проведении анализа связи факторных признаков с риском укорочения длины теломер использован метод построения и анализа моделей логистической регрессии [10]. Для оценки адекватности моделей использован метод анализа кривых операционных характеристик (ROC-кривые), рассчитывали площадь под кривой (AUC) и ее 95% доверительный

интервал (95% ДИ). Для оценки направления и силы связи факторных признаков с риском укорочения длины теломер рассчитывали показатель отношения шансов (OR) и соответствующий 95% ДИ. Статистический анализ выполнен в программе MedCalc v. 19.1.3 (MedCalcSoftwareInc., Broekstraat, Бельгия, 1993–2019) [10].

Результаты и обсуждение

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от относительной длины теломер (табл. 2). Медиана относительной длины теломер составила 2,848. Все пациенты со значением длины теломер ниже этого показателя были отнесены к группе коротких теломер (I), а те, у которых этот показатель превышал данное значение — к группе длинных теломер (II). Доля мужчин составила 21,2% в 1-й и 52,0% во 2-й группах.

Для выявления связи показателей, представленных в таблице 2, с укорочением длины теломер использовали метод построения логистических моделей регрессии. Важно учитывать и тот факт, что именно комбинация факторов риска, а не каждый фактор риска по отдельности, может приводить к укорочению теломер [16]. Для отбора совокупности значимых факторов риска использовали метод пошагового включения/исключения признаков (Stepwise при пороге исключения $p > 0,2$ и пороге включения $p < 0,1$). На выделенных значимых факторах риска была построена многофакторная модель логистической регрессии, в которую вошли показатели, представленные в таблице 3. Факторы, которые не представлены в таблице, в данную модель не вошли. Была установлена статистически значимая положительная связь риска укорочения теломер с индексом вегетативной регуляции ритма сердца (НЧ/ВЧ) и концентрацией TBARs.

Выявлена хорошая согласованность выделенных факторных признаков с риском укорочения теломер — AUC=0,65 (95% ДИ 0,69–0,96) (рис.), что может указывать на полноту модели и предикторов укорочения длины теломер, рассмотренных в данном исследовании. Все представленные в таблице 3 показатели являются весомыми в общей многофакторной модели.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Основные клинические характеристики и маркеры оксидативного стресса в зависимости от относительной длины теломер

Показатель	I (n=42)	II (n=43)	p
Возраст	64,3±9,6	67,1±9,8	0,182
Каталаза (CAT)	564±159	502±138	0,061
Глутатион (GSH)	3,45 (3,38-3,53)	3,492 (3,388-3,61)	0,447
Супероксиддисмутаза (SOD)	8,389 (7,948-8,83)	8,509 (8,028-9,312)	0,428
Тиобарбитуро-реактивные вещества (TBARs)	17,61 (16,24-19,16)	17,29 (15,628-18,325)	0,187
Конечные продукты гликирования (AGE)	30,1±7,7	31,4±7,2	0,471
Активность теломеразы	2,875 (2,13-4,09)	3,320 (2,463-4,26)	0,262
Индекс HRV	7 (5-9)	8 (6-1)	0,209
Триангулярный индекс	104 (72-136)	104 (9-166)	0,174
ОНЧ	300,5 (44-484)	394 (121,75-797,25)	0,217
НЧ	83,5 (27-245)	195 (61-634,5)	0,056
ВЧ	-4,43 (-56,64-132)	80 (-46,728-535,5)	0,038
НЧ/ВЧ	-44,35 (-113,11-1,63)	0,39 (-99,968-1,262)	0,482

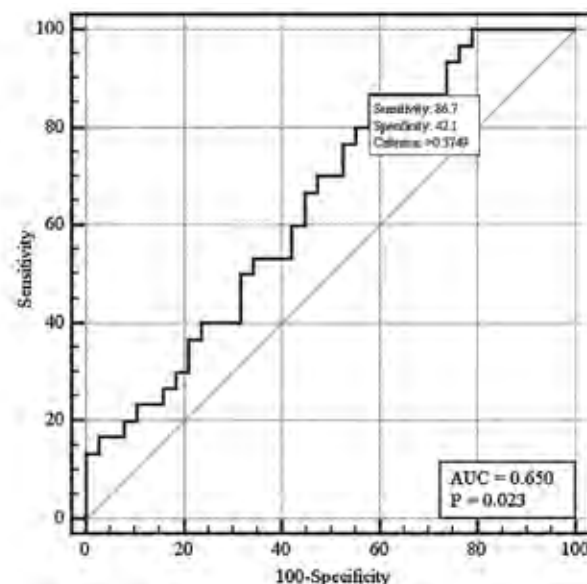
Примечание: приведено среднее значение $\pm$ SD в случае нормального закона распределения, Me (Q₁; Q₃) в случае закона распределения, отличного от нормального.

Таблиця 3. Многофакторный анализ прогнозирования укорочения длины теломер с показателями оксидативного стресса, ВРС, длины теломер и активности теломеразы (модель логистической регрессии)

Независимые переменные	Коэффициент регрессии, b $\pm$ m	p	OR (95% ДИ)
TBARs	0,17±0,09	0,063	1,19 (0,99-1,43)
НЧ/ВЧ%	-0,0027±0,0016	0,087	1,00 (0,99-1,00)

Примечание: p<0,05 — отличие коэффициента модели от 0 статистически значимо.

Многочисленные исследования подтвердили высокую прогностическую значимость определения спектральных показателей ВРС: НЧ/ВЧ отражает общую мощность спектра воздействия обоих отделов вегетативной нервной системы, ВЧ — изменения тонуса парасимпатической нервной системы, НЧ — симпато-парасимпатическое влияние, ОНЧ — гуморальную регуляцию. Достоверно более низкие значения ВЧ в группе пациентов с более короткой длиной теломер свидетельствует о преобладании симпатического тонуса у данной категории пациентов, что характерно для состояния стресса и неблагоприятно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы [2, 3].

**Рис.** ROC-кривая 2-факторной модели прогнозирования риска укорочения теломер, AUC=0,65 (95% ДИ 0,69-0,96)

В поисках причин связи ВРС с относительной длиной теломер мы рассмотрели клеточное старение. В 1961 г. Hayflick L. экспериментально установил, что способность соматических клеток человека к пролиферации ограничена. После прекращения деления в клетках происходят необратимые изменения, ведущие к ее гибели. Старение клетки, основанное на лимите Hayflick L., получило название репликативного. Укорочение теломер стало одной из теорий, объясняющих процесс репликативного старения. Когда длина теломер достигает критического размера, клетка переходит в терминальное неделящееся состояние — клеточное старение [9].

Существует предположение, что длина теломер как маркер биологического возраста связана с возрастными изменениями вегетативной регуляции ритма сердца. По результатам настоящего исследования прогноз укорочения длины теломер ассоциирован с общей мощностью спектра воздействия обоих отделов вегетативной нервной системы. Механизм связи длины теломер с НЧ/ВЧ может быть репликативное старение нейронов ВНС и кардиомиоцитов.

Клинические работы по изучению взаимосвязи длины теломер с показателями ВРС немногочисленны. Было обнаружено, что у мужчин с меньшей длиной теломер отмечается замедленное восстановление временных

параметров ВРС и САД в ответ на стресс по сравнению с группой мужчин с более длинными теломерами [14].

Ученые выявили, что у детей 5-6 лет с короткими теломерами в ответ на задания (стресс) отмечалась более высокая симпатическая и низкая парасимпатическая активность. Эти данные дают основания предполагать, что реакция ВНС в ответ на стресс генетически predetermined и связана с длиной теломер [15].

Выводы

1. ВРС и ТВАРы у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом связаны с длиной теломер — маркером клеточного старения.
2. Длина теломер может стать ранним маркером ослабления автономной регуляции сердечной деятельности и отражать истинный биологический возраст ВНС.

Список использованной литературы

1. Banerjee P, Jagadeesh S. Non-Radioactive Assay Methods for the Assessment of Telomerase Activity and Telomere Length. *Methods in Molecular Biology* 2009; 1: 383-394.
2. Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*. 2007; 6: 639-647.
3. Benetos A, Kark JD, Susser E, et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. *Aging Cell*. 2013; 12: 615-621.
4. Benetos A, Toupance S, Gautier S, et al. Short Leukocyte Telomere Length Precedes Clinical Expression of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2018; 122: 616-623.
5. Cawthon R. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Research*. 2009; 37: e21-e21.
6. Belsky D, Moffitt T, Cohen A, et al. Eleven Telomere, Epigenetic Clock, and Biomarker-Composite Quantifications of Biological Aging: Do They Measure the Same Thing? *Am J Epidemiol*. 2018; 187(6):1220-1230.
7. Das BK, Sun TX, Akhtar NJ, et al. Fluorescence and immunochemical studies of advanced glycation-related lens pigments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 2058-2066.
8. De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. 2018. *JACC*; 72: 805-813.
9. De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML et al. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios Study. *Eur Heart J*. 2009; 30: 3074-3081.
10. Fiorenza Magi, Ivan Dimauro, Fabrizio Margheritini et al. Telomere length is independently associated with age, oxidative biomarkers, and sport training in skeletal muscle of healthy adult males. *Free Radic. Res*. 2018; 52:639-647.
11. Góth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta*. 1991; 196: 143-151.
12. José Santiago Ibáñez-Cabellosa, Giselle Pérez-Machado, Marta Seco-Cervera, et al. Acute telomerase components depletion triggers oxidative stress as an early event previous to telomeric shortening. *Redox Biology*. 2018; 14:398-408.
13. Koriath M, Müller C., Pfeiffer N, et al. Relative Telomere Length

- and Cardiovascular Risk Factors. *Biomolecules*. 2019; 9:192.
14. Kostyuk VA, Potapovich AI. Superoxide-driven oxidation of quercetin and a simple sensitive assay for determination of superoxide dismutase. *Biochem Int*. 1989; 19:1117-1124.
 15. Mokrasch LC, Teschke EJ. Glutathione content of cultured cells and rodent brain regions: a specific fluorometric assay. *Anal Biochem*. 1984; 140: 506-509.
 16. Nettle D, Andrews C, Reichert S, et al. Early-life adversity accelerates cellular ageing and affects adult inflammation: experimental evidence from the European starling. *Sci. Rep*. 2017. 7: 40794.
 17. Reichert S, Stier A, Zahn S, et al. Increased brood size leads to persistent eroded telomeres. *Front. Ecol. Evol*. 2014; 2: 10114.
 18. Sambrook J, Russell D. Purification of Nucleic Acids by Extraction with Phenol: Chloroform. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2006; 1: pdb.prot4455.
 19. Toupance S, Labat C, Temmar M, et al. Short telomeres, but not telomere attrition rates, are associated with carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2017; 70: 420-425.
 20. Tüközkan, Nurten, Hüsamettin Erdamar. Measurement of Total Malondialdehyde in Plasma and Tissues by High-Performance Liquid Chromatography and Thiobarbituric Acid Assay. *Firat Tip Dergisi*. 2006; 11: 88-92.
 21. Wasowicz W, Nève J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*. 1993; 39: 2522-2526.

(Надійшла до редакції 12.05.2020 р.)

Асоціація вкорочення довжини теломер зі станом вегетативної нервової та антиоксидантної систем у пацієнтів похилого віку з церебральним атеросклерозом і цукровим діабетом 2-го типу

М.С. Черська¹, В.Є. Кондратюк², В.М. Кухарський³,
Д.С. Красненко³, В.Г. Гур'янов²

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

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Резюме. Кількість теломер, втрачених під час кожного поділу клітин, варіює в різних людей. Попередні дослідження показали, що збільшення окисного стресу та хронічного запалення пов'язано з прискореним вкороченням теломер, проте механізм, що складає підґрунтя поєднання вкорочення довжини теломер з цими чинниками ризику, залишається гіпотетичним. **Метою** даного дослідження було визначення взаємозв'язку довжини теломер з показниками окисливого стресу та варіативності ритму серця в пацієнтів із церебральним атеросклерозом (ЦА) і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД) на різних стадіях, у тому числі в тих, які перенесли ішемічний атеротромботичний інсульт, а також виявлення впливу вищевказаних чинників на прогноз вкорочення довжини теломер у даній категорії пацієнтів. **Матеріал і методи.** У комплексному клініко-інструментальному дослідженні взяли участь 84 пацієнти із ЦА 1-3-го ступенів та СД. Усі пацієнти проходили загальноприйняте клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження (електрокардіографія (ЕКГ), МРТ головного мозку).

Оригінальні дослідження

Результати. Пацієнтів розподілили на 2 групи залежно від відносної довжини теломер. Медіана відносної довжини теломер склала 2,848. Частка чоловіків склала 21,2% в 1-й і 52,0% у 2-й групах. Для виявлення зв'язку показників використовували метод побудови логістичних моделей регресії. Встановлено значущий позитивний зв'язок ризику вкорочення теломер з індексом вегетативної регуляції ритму серця (НЧ/ВЧ) і концентрацією тіобарбітурореактивних речовин (TBARs). **Висновки.** Зміни ВРС і TBARs у пацієнтів із ЦА та ЦД пов'язано з довжиною теломер — маркером клітинного старіння. Довжина теломер може стати раннім маркером ослаблення автономної регуляції серцевої діяльності та відображати істинний біологічний вік ВНС.

Ключові слова: довжина теломер, вегетативна нервова система, оксидативний стрес, церебральний атеросклероз, цукровий діабет 2-го типу.

Association of telomere shortening with the state of the autonomic nervous and antioxidant systems in elderly patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes

M.S. Cherska¹, V.E. Kondratiuk², V.M. Kukharsky³,
D.S. Krasnienkov³, V.G. Guryanov²

¹SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²Bogomolets National Medical University

³SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The number of telomeres lost during each cell division varies from person to person. Previous studies have shown that in-

creased oxidative stress and chronic inflammation are associated with accelerated telomere shortening, but the mechanism underlying the combination of telomere shortening with these risk factors remains hypothetical. **The objectives** of the study was: to determine the relationship of telomere length with indicators of oxidative stress and heart rate variability in patients with cerebral atherosclerosis at different stages, including those who underwent ischemic atherothrombotic stroke; revealing the influence of the above factors on the prognosis of shortening the telomere length in this category of patients. **Material and methods.** A comprehensive clinical and instrumental study involved 84 patients with grade 1-3 CA and type 2 diabetes mellitus (DM). All patients underwent conventional clinical, laboratory and instrumental studies (electrocardiography (ECG), brain MRI). **Results.** Patients were divided into 2 groups depending on the relative length of the telomeres. The median of the relative length of the telomeres was 2.848. The proportion of men was 21.2% in the 1st and 52% in the 2nd group. To identify the relationship of indicators, the method of constructing logistic regression models was used. A statistically significant positive association of the risk of telomere shortening with the index of autonomic regulation of heart rhythm (LF/HF) and the concentration of thiobarbituroreactive substances (TBARs) was established. **Conclusions.** Changes in HRV and TBARs in patients with CA and DM are associated with telomere length, a marker of cell aging. Telomere length can be an early marker of weakened autonomic regulation of cardiac activity and reflect the true biological age of the ANS.

Keywords: telomere length, autonomic nervous system, oxidative stress, cerebral atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus.

Cefasel Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні
лікарський засіб, що містить селен
у дозах 100 мкг та 300 мкг*



Відтепер
у двох дозуваннях
300 мкг
та **100 мкг**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H₂O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

* Державний реєстр лікарських засобів України

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТІВОРТІН®

ОРИГІНАЛЬНИЙ ЛІВООБЕРТАЮЧИЙ
АРГІНІН ДЛЯ ЗАХИСТУ СУДИН



РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
Далі Тівортін аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу,
курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100/200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічні постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Печеруватість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із іопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапл./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапл./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпокії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда і гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпокіїчних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів. За необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.119

Корекція функціонального статусу ендотелію як потенційної мішені у хворих із серцево-судинними захворюваннями та метаболічними розладами

О.В. Курята,
М.М. Гречаник

ДУ «Дніпропетровська медична академія міністерства охорони здоров'я України»

Резюме. Серцево-судинні (ССЗ) та обмінні захворювання (такі як ожиріння та цукровий діабет) наразі є основними проблемами зі здоров'ям у всьому світі. Одним із найважливіших патофізіологічних зв'язків між цими станами є наявність оксиду азоту (NO), який постійно виробляється з умовно незамінної амінокислоти L-аргініну. NO є важливою паракринною речовиною, яка продукується ендотелієм для регуляції судинного тону. Розвиток і прогресування атеросклерозу пов'язано з дисфункцією ендотелію та зниженням біодоступності NO. Встановлено, що ожиріння також пов'язано зі зменшенням продукції NO, викликаній порушенням біодоступності його субстрату — аргініну, а збільшенню вмісту аргініну в ендотелії запобігає гіпертензія, яка часто поєднується з ожирінням. L-аргінін є амінокислотою, необхідною ферменту ендотеліальній NO-синтазі (eNOS) для продукції NO. **Мета** — бібліографічний огляд наукових публікацій. **Результати.** У даному огляді розглянуто фізіологічну роль NO у функціонуванні різних систем організму. Наведено дані щодо метаболізму L-аргініну, його біодоступності та механізмів дії. Проаналізовано літературні дані про ефективність і безпечність застосування різних доз L-аргініну в пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, інсулінорезистентністю (IP) та артеріальною гіпертензією. **Висновки.** Питання дози та тривалості застосування аргініну сьогодні вимагають подальшого вивчення. Результати багатьох досліджень, в яких оцінювали використання аргініну в дорослих з ожирінням, дозволяють припустити, що аргінін може бути безпечним, недорогим і ефективним терапевтичним засобом за ожиріння та позитивно впливає на корекцію метаболічних процесів, а саме на IP. Ефективність застосування L-аргініну

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. В. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, 49044, Україна.
E-mail: plotamii@i.ua

Оригінальні дослідження

як додаткової терапії до основної схеми лікування отримала підтвердження за артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та ІР. Аналіз літератури свідчить, що застосування L-аргініну є безпечним у діапазоні до 30 г на добу, хоча в більшості досліджень використовували дози від 6 до 12 г на добу.

Ключові слова: L-аргінін, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, ожиріння, діабет, інсуліно-резистентність.

Серцево-судинні (ССЗ) та обмінні захворювання (такі як ожиріння та цукровий діабет) наразі є основними проблемами зі здоров'ям у всьому світі. За результатами досліджень, у хворих на цукровий діабет розвиток ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та інших ССЗ підвищено в 2-4 рази [1], що має велике економічне значення для пацієнта та національної системи охорони здоров'я. З цієї причини пошук додаткових та альтернативних методів терапії становить найбільший інтерес [1].

Серед немедикаментозних методів терапії широко вивчалися фізичні вправи та корекція харчування через їх потенційні вигоди [2-5]. Доведено позитивний вплив додаткового використання до основної схеми терапії амінокислот [6], вітамінів [7], жирних кислот [8], білків у хворих із ССЗ і метаболічними ускладненнями як інструменту для поліпшення імунної, нервової, серцево-судинної, метаболічної та ендокринної функцій. *Цікаво, що одним із найважливіших патофізіологічних зв'язків між цими патологічними станами є наявність оксиду азоту (NO), який постійно виробляється з умовно незамінної амінокислоти L-аргініну [9].*

Відомо, що L-аргінін було вперше виділено 1886 року Е. Schulze і Е. Steiger, а структуру його встановлено Е. Schulze і Е. Winterstei в 1897 році [10]. L-аргінін використовується декількома шляхами для синтезу білка та низькомолекулярних біоактивних речовин (наприклад, оксиду азоту, орнітину, проліну, креатину та поліамінів). Крім того, аргінін регулює клітинні сигнальні шляхи й експресію генів для поліпшення серцево-судинної функції, збільшення чутливості до інсуліну [11], збільшення м'язової маси та зменшення ожиріння в людей. Фізіологічна потреба тканин і органів в аргініні задовольняється його ендегенним синтезом або надходженням з їжею, проте

в умовах стресу або хвороби ця амінокислота стає есенціальною [12]. Після надходження з їжею L-аргінін всмоктується в тонкому кишечнику та транспортується в печінку, де основна його кількість утилізується в орнітиновому циклі [13]. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для синтезу оксиду азоту (NO) [10], який є найважливішою субстанцією, що продукується судинним ендотелієм і впливає на регуляцію судинного тонуусу.

Синтез NO з L-аргініну відбувається за допомогою ферменту NO-синтази (NOS), другим продуктом реакції є L-цитрулін [14]. Існує декілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, з яких їх вперше було виділено — нейрональна (nNOS, NOS I), макрофагальна (iNOS, NOS II) та ендотеліальна (eNOS, NOS III) [10]. Саме eNOS локалізується в ендотеліальних клітинах і відповідає за синтез базального рівня і його зміну у відповідь на фізичні навантаження та хімічні стимули брадикініну [15], який відіграє важливу роль у реалізації механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції, підтриманні судинного гомеостазу та фізіологічній регуляції артеріального тиску (АТ). Крім того, eNOS виявлено і в інших клітинах і тканинах, наприклад у кардіоміоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах і тромбоцитах [10].

iNOS у судинній мережі присутня не лише в макрофагах, а й у лімфоцитах, ендотеліальних клітинах, клітинах гладеньких м'язів або фібробластах. Вона активується під впливом бактеріальних ендотоксинів і запальних цитокінів, таких як чинник некрозу пухлин α та інтерлейкіні, не залежить від кальцію та викликає синтез NO у високих концентраціях (у 1000 разів вищих порівняно з eNOS). У свою чергу, nNOS синтезує NO у фізіологічних кількостях, переважно як трансмітера

в головному мозку та периферичній нервовій системі.

NO відіграє важливу роль у фізіологічних процесах організму, справляючи широкий спектр біорегуляторних ефектів (таблиця 1) [11]. Він каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і зумовлює більшість фізіологічних ефектів NO. Проте сьогодні відомі й інші ефекти NO, незалежні від активації гуанілатциклази або навіть NOS, включаючи посттрансляційну модифікацію білків, ліпідів та інших біомолекул. Іншими можливими мішенями для NO є розчинний аденозиндифосфат (АДФ) — рибозіліюючий фермент і чинники транскрипції, через які NO може безпосередньо впливати на транскрипцію генів і трансляцію іРНК.

Роль NO в підтримці судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тону, проліферації й апоптозу, а також регуляції оксидантних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротективні властивості [18]. NO також відповідає за протизапальні ефекти, такі як пригнічення експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1) і тканинного чинника;

Таблиця 1. Роль оксиду азоту у функціонуванні різних систем організму [16]

Функціональна система організму	Фізіологічна реакція
Серцево-судинна	Релаксація кровоносних судин мозку, сітківки, серця, легень, нирок, кишечника, серцевого м'яза
Дихальна, травна та уrogenітальна	Релаксація гладеньком'язових тканин трахеї, шлунку, кишечника, сечового міхура, матки
Центральна та периферична нервова	Нейромодуюча активність, яка визначає довгострокове потенціювання, формування пам'яті, сприйняття болю, зоровий аналіз
Ендокринна	Регуляція синтезу та секреції гормонів: інсуліну, пролактину, тироксину, паратиреоїдного гормону, гормонів надниркових залоз, гормонів репродуктивного циклу
Система гемостазу	Регуляція взаємодії лейкоцитів зі стінками судин. Регуляція активності тромбоцитів [17]
Імунна	Антипатогенні реакції, неспецифічна цитотоксичність, протипухлинний захист, патогенез токсемії, відторгнення трансплантата

пригнічення виділення хемокинів, таких як MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1). До того ж, NO блокує агрегацію тромбоцитів і справляє фібринолітичний ефект [19].

За нормального функціонування ендотелію NO справляє антиатерогенний ефект: пригнічує утворення комплексів окисленого холестерину з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), запобігає вазоконстрикторним ефектам тромбоксану A_2 , серотоніну, що виділяються з тромбоцитів, знижує стабільність мРНК, моноцитарного хемотаксичного чинника, перешкоджає адгезії та агрегації тромбоцитів (цГМФ-залежний механізм), пригнічує експресію прозапальних генів (NF- κ B). Недостатній синтез NO призводить до ушкодження мембран клітин продуктами вільнорадикального окислення, до клітинної дисфункції, зниження кровотоку, порушення транспорту глюкози та секреції інсуліну, IP, гіпертонії та діабету.

Серед механізмів, що складають підґрунтя зниження продукції або доступності NO за метаболічних порушень і ССЗ, можна віднести зниження рівня інсуліну в крові, збільшення вироблення ангіотензину II (АнгіоII), гіпергомоцистемію, підвищення синтезу асиметричного диметиларгініну (ADMA) та низьку концентрацію L-аргініну в плазмі [20]. В умовах зниженого синтезу NO захисні механізми не функціонують, отже, запускаються механізми атерогенезу. Цікаво, що L-аргінін не знижує рівень холестерину в крові, але в його присутності холестерин втрачає здатність відкладатися на стінках судин [21]. Клінічні дослідження з використанням перорального лікування L-аргініном хворих із гіперхолестеринемією показали, що він поліпшує ендотелій-залежну вазодилатацію [22], і це поліпшення є порівнянним або навіть більшим, ніж після використання гіполіпемічної терапії, також було зафіксовано поліпшення ендотеліальної функції за гіперхолестеринемії після лікування L-аргініном у дозі 6,6 г на добу [5]. Плейотропні ефекти L-аргініну наведено в Європейських рекомендаціях із парентеральної нутріціології (ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology, 2009), і L-аргінін рекомендований до застосування у хворих із хронічною серцевою недостатністю [23].

Оригінальні дослідження

Отже, додавання L-аргініну вважається потенційною терапією для лікування серцево-судинних та метаболічних захворювань, спрямованою на нормалізацію рівня NO, що сприяє поліпшенню біодоступності eNOS і поліпшує функціональний стан ендотелію за ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, серцевої недостатності, але питання добору дози для різних патологічних станів досі вивчається. За низької концентрації в плазмі крові L-аргінін сприяє поліпшенню ендотеліальної функції; у середній концентрації може справляти пряму вазодилатацію внаслідок стимуляції секреції інсуліну та гормону росту; високі рівні L-аргініну викликають неспецифічну вазодилатацію. Фармакокінетичні дослідження виявили, що пік концентрації аргініну в плазмі становив $50,0 \pm 3,4$ мг/мл через 60 хв після приймання 10 г аргініну натще у хворих із базовою концентрацією аргініну $15,1 \pm 2,6$ мг/мл. Автори встановили, що 20% аргініну поглинається після приймання пероральної дози 10 г, а з часом концентрація аргініну в плазмі знижувалася, але не поверталася до базового рівня навіть через 8 год. [24]. В іншому дослідженні [25] повідомили, що після перорального приймання аргініну в дозі 6 г його пікова концентрація спостерігалася через 90 хв., і біодоступність становила 70%.

Питання безпеки використання аргініну детально вивчено в праці [26], яка включала аналіз 38 клінічних випробувань із використанням аргініну в дорослих із 1990 по 2008 рр., у тому числі в популяціях людей похилого віку та осіб із патологією ниркової, дихальної та серцево-судинної систем. Пацієнтів із певними шлунково-кишковими захворюваннями, зловживаннями новоутвореннями, сильними опіками та травмами було виключено. Оцінювали небажані ефекти на печінку та функції нирок. Автори не виявили жодних побічних ефектів використання аргініну, тобто література демонструє високий рівень безпечності аргініну [27]. Найбільше наразі дослідження, яке включало 792 пацієнти з гострим інфарктом міокарда, які приймали аргінін у дозі 9 г на добу порівняно з плацебо протягом 30 діб не виявило побічних явищ або реакцій [28].

Питання дози і тривалості застосування аргініну на сьогоднішній день потребують подальшого вивчення. За результатами до-

сліджень призначення добової дози аргініну коливається від 3 до 42 г/д [26], а допустима максимальна доза перорального аргініну для його максимального всмоктування також широко відрізняється, ймовірно, внаслідок використання різних лікарських форм (капсула, розчин), що також впливає на переносимість, і потребує більш довгострокових досліджень [27]. У дослідженні авторів із залученням здорових добровольців показана добра переносимість внутрішньовенного та перорального аргініну в дозі менше 30 г/добу [29].

Роль аргініну в патологічних процесах Ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2)

Встановлено, що ожиріння пов'язано зі зменшенням продукції NO, викликаній порушенням біодоступності його субстрату — аргініну, а збільшення вмісту аргініну в ендотелії запобігає гіпертензії [13], яка часто поєднується з ожирінням [30]. Результати багатьох досліджень, в яких оцінювали використання аргініну в дорослих з ожирінням, дозволяють припустити, що аргінін може бути безпечним, недорогим і ефективним терапевтичним засобом за ожиріння та позитивно впливає на корекцію метаболічних процесів [31], а саме на IP.

Josianne Rodrigues-Krause та співавтори 2019 року в журналі Nutrients представили систематичний огляд і мета-аналіз, метою якого було узагальнення результатів рандомізованих контрольованих досліджень (РКИ), які оцінювали ефекти добавки L-аргініну порівняно з плацебо в людей із ССЗ, ожирінням та/або діабетом та обґрунтування використання добавки L-аргініну. Проаналізовано 3743 потенційно ревалентні цитати, 13 досліджень з участю 723 пацієнтів було включено до мета-огляду (358 учасників, які отримували аргінін, і 365 учасників, які отримували плацебо). З них два дослідження включали хворих на ожиріння та/або ЦД2. ССЗ було виявлено в 443 учасників: 219 хворих на ішемічну хворобу серця, 136 — із хворобою периферичних артерій, 30 — із серцевою недостатністю, 38 — із стенокардією, 20 — з артеросклерозом. Віковий діапазон учасників становив від 33 до 73 років, чоловіків і жінок, хоча чоловіча стать переважала в 10 дослідженнях. У **таблиці 2** наведено описові характеристики деяких включених досліджень [27]. *Зафіксовано по-*

Таблиця 2. Клінічні дослідження, що включають пероральне введення аргініну дорослим з ожирінням, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2-го типу

Суб'єкт дослідження	n	Загальна добова доза, частота та тривалість приймання аргініну	Несприятливі події	Сприятливий вплив аргініну	Посилання
Хворі з метаболічним синдромом і порушеною толерантністю до глюкози	144	6,4 г/д.; 2 дози на день протягом 18 місяців (додатковий період спостереження 12 місяців без додавання аргініну)	Зазвичай незначні й однаково поширені серед груп аргінін і плацебо	Втрата жиру; більший % повернення до нормоглікемії, ніж у групі плацебо	[33]
Хворі із ЦД2 і вісцеральним ожирінням	33	8,3 г/д. на 21 день	Немає	Поліпшення метаболічних профілів; втрата жиру	[34]
Хворі з порушеною толерантністю до глюкози	30	6 г/д.; 2 дози/добу протягом 6 міс.	Немає	Поліпшення ендотеліальної функції; підвищення чутливості до інсуліну; зниження запальних маркерів	[35]
Хворі із ЦД2 зі супутніми захворюваннями периферичних артерій	50	6 г/д.; 3 дози/добу протягом 2 міс.	Немає	Поліпшення антиоксидантного статусу; підвищення концентрації NO	[36]
Хворі з ожирінням	20	9 г/д.; 3 дози/добу протягом 12 тижнів	Жодної клінічно значущої	Зменшення обводу талії та потенційно кількості вісцерального жиру; зниження маси та ІМТ	[37]
Хворі із ЦД2	12	9 г/д.; 3 дози в день протягом 30 днів	Немає	Поліпшення печінкової та периферичної чутливості до інсуліну	[38]
Пацієнти з ожирінням	88	L-аргінін (9 г/добу) у формі капсул протягом 6 місяців	Немає	Значне збільшення NO	[39]
Хворі чоловіки із ЦД2 і гіпертонією	24	600 мг N-ацетилцистеїну, 1 таблетка двічі на день + L-аргінін (1200 мг/добу), один флакон протягом 6 місяців	Немає	Зменшення товщини комплексу інтима-медіа та збільшення вмісту нітритів і нітратів у плазмі	[40]

Примітка: не надано жодної інформації про частоту приймання пероральних добавок аргініну суб'єктами дослідження.

ліпшення ендотелій-залежної вазодилатації, значне зниження артеріального тиску, позитивний вплив L-аргініну на продукцію NO в пацієнтів з ожирінням та/або ЦД2 у поєднанні із ССЗ [32].

У дослідженні [41] оцінювали вплив довгострокової терапії L-аргініном на ризик розвитку ЦД2 у 144 пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози (ІР; середній ІМТ ~30 кг/м²; середній вік: 57,7 року), які отримували низьку дозу аргініну (6,4 г/день) або плацебо протягом 18 місяців. Після припинення лікування хворих спостерігалися ще протягом 12 місяців. Під час 18-місячної фази лікування відбулися значні зміни, включаючи збільшення концентрації аргініну в плазмі натще в групі, що одержувала аргінін ($50,0 \pm 11,3$ ммоль/л порівняно з $3,6 \pm 16,6$ ммоль/л у групі плацебо), значніше зниження маси жиру та більший відсоток хворих, які повернулися до нормоглікемії (42,4% порівняно з 22,1% відповідно), хоча абсолютна втрата маси тіла або показники метаболізму глюкози були однаковими

в обох групах. Наприкінці розширеного періоду лише у 27,2% випадків серед хворих з ІР, яких лікували аргініном, вона прогресувала до ЦД2 порівняно з 47,1% у групі плацебо.

У рандомізованому контрольованому дослідженні 33 італійських пацієнти із ЦД2 (середній ІМТ 39,1 кг/м²) отримували аргінін (8,3 г/добу) або плацебо протягом 21 дня. У групі з додаванням аргініну спостерігалось значне збільшення його концентрації в плазмі (з $81,8 \pm 12,3$ мкмоль/л на початку дослідження до $131,8 \pm 16,6$ мкмоль/л у кінці дослідження), тоді як концентрація в групі плацебо не змінилася, що демонструє явну метаболічну перевагу аргініну [33, 34].

Описано ефективність 9 г аргініну на день (3 г 3 рази на добу) протягом 12 тижнів у 20 жінок віком від 18 до 40 років з ожирінням ($30 \leq \text{ІМТ} \leq 40$) — 13 жінок, які завершили дослідження, показали значне зменшення обводу талії на 5,5% і зниження маси тіла на 2,9% [37].

В іншому дослідженні в польського населення [36] вивчали використання L-аргініну

Оригінальні дослідження

в 38 пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок у поєднанні із ЦД2 порівняно з 12 здоровими. Усіх лікували низькою дозою аргініну (6 г/добу) протягом 2 міс. Не знайдено впливу на рівень глюкози натще або концентрацію глікованого гемоглобіну, але автори виявили значне збільшення концентрації NO та загального антиоксидантного статусу [42].

Отже, виявлено позитивний вплив L-аргініну за даних патологічних станів, що свідчить про можливість його використання як додаткової терапії та необхідність подальшого вивчення його ефектів.

Артеріальна гіпертензія

Відомо, що NO, який продукується в ендотелії судин, відповідає за релаксацію гладеньких м'язів [22] і необхідний для зниження артеріального тиску, а будь-яке поліпшення функції ендотелію сприяє профілактиці ССЗ [43]. Лікування L-аргініном приводить до помірного зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску [10]. Основні потенційні механізми дії L-аргініну за гіпертензії наведено в **таблиці 3**.

Таблиця 3. Потенційні механізми дії L-аргініну за гіпертензії

Поліпшення ендотеліальної функції
Посилення синтезу судинного NO
Зниження активності ендотеліну-1 та ангіотензину-II
Сприятлива зміна співвідношення ADMA: L-аргінін
Модуляція ниркової гемодинаміки
Зниження окисного стресу

За даними літератури, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією приймання L-аргініну ефективно знижує як систолічний (САТ), так і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск (від 2,2 мм рт. ст. до 5,4 мм рт. ст. і від 2,7 мм рт. ст. до 3,1 мм рт. ст. відповідно) [17]. Мета-аналіз 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 387 осіб із дозами аргініну в діапазоні від 4 г/добу до 24 г/добу протягом 2-24 тижнів показав, що добавки аргініну значно знижували САТ на ~ 5 мм рт. ст. і ДАТ на 3 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обох груп) [44]. У невеликому контрольованому дослідженні [45] у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, рефрактерною до еналаприлу та гідрохлоротіазиду, виявлено сприятливу відповідь на введення до схе-

ми лікування L-аргініну перорально в дозі 6 г на добу.

У проспективному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні виявлено значне поліпшення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) (з $1,7 \pm 3,4\%$ до $5,9 \pm 5,4\%$, $p = 0,008$) у 18 пацієнтів з есенціальною гіпертензією на тлі приймання 6 г на добу L-аргініну. Перше дослідження гемодинамічних механізмів антигіпертензивного ефекту L-аргініну проведено із застосуванням L-аргініну в дозі 12 г на добу. У пацієнтів зменшився серцевий викид (на 0,4 л/хв.), ДАТ (на 1,9 мм рт. ст.), рівень гомоцистеїну в плазмі (на 2,0 мкмоль/л), збільшився період напруження шлуночків (на 3,4 мс). В іншому дослідженні обстежено 13 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та мікровазкулярною стенокардією перед початком і після лікування L-аргініном (6 г на добу протягом 4 тижнів). Також під впливом L-аргініну значно поліпшилася якість життя, ФК стенокардії, знизився артеріальний тиск. ЕЗВД передпліччя, концентрація L-аргініну в плазмі значно збільшилися після лікування.

За результатами дослідження за участю 80 хворих віком 40-65 років з артеріальною гіпертензією з підвищенням артеріального тиску (АТ) від легкого до помірного ступеня, які не отримували антигіпертензивних препаратів та отримували дієтичний продукт (2,4 г L-аргініну, 3 мг вітаміну B_6 , 0,4 мг фолієвої кислоти, 2 мкг вітаміну B_{12}) 2 рази на добу протягом 3 місяців, виявлено значуще поліпшення функції ендотелію ($p = 0,0349$), зниження рівня гомоцистеїну ($p = 0,0001$) і зниження САТ ($p < 0,0001$). Також виявлено тенденцію до зниження ДАТ ($p = 0,093$), що підтверджує ефективність, безпеку та стерпність L-аргініну для поліпшення серцево-судинного здоров'я [46].

Проспективне, рандомізоване подвійне сліпе дослідження показало прямий зв'язок між використанням L-аргініну в дозі 2 г або 4 г 3 рази на добу та зниженням АТ у 54 хворих на гіпертонічну хворобу. Пацієнти з гіпертонічною хворобою, які отримували L-аргінін у дозі 12 г/добу, мали нижчі САТ і ДАТ [47, 48].

За результатами нашого дослідження за участю 20 хворих із ревматоїдним артритом у поєднанні з артеріальною гіпертензією I-II ступеня, яким у комплексну терапію включали L-аргінін у формі розчину для перо-

рального застосування з режимом дозування 15 мл 2 рази на добу (сумарна доза 6 г на добу) протягом 4 тижнів, у всіх хворих досягнуто нормалізації ендотеліальної функції (за наявності її порушення у 95% хворих перед початком лікування), суттєвого зменшення САТ і ДАТ (на 28,7% і 26,4% відповідно), зниження рівня адипонектину та зменшення ІР [49].

Отже, аналіз літератури показав найбільшу ефективність L-аргініну саме в діапазоні доз від 6 г до 12 г на добу. Наразі ми маємо на ринку України Тівортін® фірми «Юрія-фарм», який у своєму складі містить L-аргініну аспартат у дозах не лише 4,2 г, а й 8,4 г. Слід зауважити, що використання препарату Тівортін® внутрішньовенно в дозі 4,2 г протягом 10 діб може бути продовжено використанням Тівортину Аспартату у вигляді сиропу. Також «Юрія-фарм» пропонує посилену дозу L-аргініну, а саме Тівортін® 8,4 г для в/в інфузій для пацієнтів високого серцево-судинного ризику, хворих з артеріальною гіпертензією, ожирінням, ІР і ЦД2. За результатами досліджень, використання L-аргініну саме в дозі 8,4 г у хворих даної категорії як додаткової терапії має найбільшу доказову базу та продемонструвало свій позитивний вплив на перебіг захворювання та механізми розвитку за відсутності значущих небажаних побічних ефектів.

Перспектива подальшого дослідження: на даному етапі в низці клінічних випробувань вивчається вплив L-аргініну на ліпідний профіль, проте результати залишаються неоднозначними. Мета-аналіз 12 рандомізованих контрольованих випробувань показав, що використання L-аргініну майже не впливає на показники загального холестерину, ліпопротеїнів низької та високої щільності, але зафіксовано значущий вплив на рівень тригліцеридів ($p < 0,001$), що вимагає подальшого вивчення [50].

Висновки

1. Ефективність використання L-аргініну як додаткової терапії до основної схеми лікування знайшло підтвердження для артеріальній гіпертензії, ЦД2 та ІР, що відображено в рекомендаціях із парентеральної нутріціології (ESPEN Guidelines

on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology, 2009).

2. Застосування L-аргініну продемонструвало свою безпечність у діапазоні доз до 30 г на добу, хоча в більшості досліджень використовувалась доза від 6 г до 12 г на добу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості в ході підготовки даного огляду.

Список використаної літератури

1. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic. *Front Endocrinol*. 2018;9:2.
2. Fayh AP, Krause M, Rodrigues-Krause J, Ribeiro JP, Friedman R, Moreira JC, Reischak-Oliveira A. Effects of L-arginine supplementation on blood flow, oxidative stress status and exercise responses in young adults with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Nutr*. 2013;52:975-983.
3. Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, Medlow P, Davison G, Susta D, Boreham C, Newsholme P, O'Donnell M, Murphy C et al. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: implications for oxidative stress, low-grade inflammation and nitric oxide production. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114:251-60.
4. Rodrigues-Krause J, Farinha JB, Krause M, Reischak-Oliveira A. Effects of dance interventions on cardiovascular risk with ageing: Systematic review and meta-analysis. *Complement Med*. 2016;29:16-28.
5. Tousoulis D, Antoniadis C, Tentolouris C, Goumas G, Stefanadis C. L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vasc Med*. 2002;7:203-11.
6. Kashyap VS, Lakin RO, Campos P, Allemang M, Kim A, Sarac TP, Hausladen A, Stamler JS. The LArgPAD Trial: Phase IIA evaluation of l-arginine infusion in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2017;66:187-94.
7. Dimova R, Tankova T, Chakarova N, Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JH, Lichtenstein AH, Costello RB, Kris-Etherton PM, Jacobson TA, Engler MB, Alger HM et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. 2017, 135, e867-e884. *Circulation*. 2017;135:867-84.
8. Newsholme P, Rebelato E, Abdulkader F, Krause M, Carpinelli A CR. Reactive oxygen and nitrogen species generation, antioxidant defenses, and beta-cell function: a critical role for amino acids. 2012, 214, 11-20. *J Endocrinol*. 2012;214:11-20.
9. Бабушкіна АВ. L-аргінин с точки зрения доказательной медицины. *Український кардіологічний журнал*. 2009;6(74):1-9. (Babushkina AV. L-arginine in terms of evidence-based medicine. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2009; 6 (74): 1-9.)
10. Алмакаева ЛГ, Литвинова ЕВ. Аргинин и его применение в медицине и фармации. *Ліки України*. 2011;1 (5):23-6. (Almaakaeva LG, Litvinova E.V. Arginine and its use in medicine and pharmacy. *Medicines of Ukraine*. 2011; 1 (5): 23-6.)
11. Tousoulis D, Boger RH AC, Al E. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective. *Nat Clin Pr Cardiovasc Med*. 2007;4:274-84.
12. Трещинская МА. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. *Український медичний часопис*. [Internet] 2011. (Treschinskaya MA. Theoretical and practical aspects of the

Оригінальні дослідження

- use of L-arginine for the prevention of cerebrovascular pathology. Ukrainian medical chronicle. [Internet] 2011.
14. Лутай МІ, Бугаєнко ВВ, Моїсєнко ОІ, Муштенко ЛО, Слободський ВА. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією. Український кардіологічний журнал. 2011;4:96-107. (Lutai MI, Bugaenko VV, Moiseenko OI, Mushtenko LO, Slobodskaya VA. The value of L-arginine in the treatment of patients with cardiovascular pathology. Ukrainian Cardiology Journal. 2011; 4: 96-107.)
 15. Brunini TMC, Mendes-ribeiro AC, Ellory JC, Mann GE. Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: A role for L-arginine supplementation in vascular protection? Cardiovasc Res. 2007;73:359-67.
 16. Степанов ЮМ, Кононов ІН, Филиппова АЮ. Аргинин в медичинській практиці. Журн АМН України. 2004;10(1):340-52. (Stepanov YuM, Kononov IN, Filippova AYU. Arginine in medical practice. Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2004; 10 (1): 340-52.)
 17. Соколова ЛК. Роль аргініну в фізіологічних процесах в нормі і при патологічних станах. Здоров'я України. 2018;(August):37-9. (Sokolova LK. The role of arginine in physiological processes is normal and in pathological conditions. Health of Ukraine. 2018; (August): 37-9.)
 18. Ельський ВН, Ватутин НТ К-, на Н.В. САМ. Роль дисфункції ендотелію в генезі серцево-судинних захворювань. Журн АМН України. 2008;14(91):51-62. (Elsky VN, Vatutin NT K-, on N.V. SAM. The role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiovascular disease. Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2008; 14(91): 51-62.)
 19. Chatterjee A. CJD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation. Vasc Pharmacol. 2008;49(4-6):134-40.
 20. Newsholme P, Homem De Bittencourt PI, De Vito G, Murphy C. KMS. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide. Clin Sci. 2009;118:341-9.
 21. Коновчук ВМ, Максимчук НО, Максимчук ОА. Використання аргініну: клінічні та експериментальні результати. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;4 (58):143-6. (Konovchuk VM, Maksimchuk BUT, Maksimchuk OA. The use of arginine: clinical and experimental results. Clinical and experimental pathology. 2016; 4 (58): 143-6.)
 22. Gornik HL, Creager MA. Arginine and Endothelial and Vascular Health. J Nutr. 2004;134:2880-7.
 23. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, John M, Paccagnella A, Ponikowski P. SAM. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: on cardiology and pneumology. Clin Nutr. 2009;28 (4):455-60.
 24. Evans RW, Fernstrom JD, Thompson J, Morris SM Jr. KLH. Biochemical responses of healthy subjects during dietary supplementation with L-arginine. J Nutr Biochem. 2004;15:534-9.
 25. Bode-Boger SM, Boger RH, Galland A, Tsikas D FJ. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. Br J Clin Pharmacol. 1998;46:489-97.
 26. Shao A HJ. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. Regul Toxicol Pharmacol. 2008;(50):376-99.
 27. McNeal CJ, Meininger CJ, Reddy D, Wilborn CD, Wu G. Safety and Effectiveness of Arginine in Adults. J Nutr [Internet]. 2016;146(12):2587S-2593S. Available from: <http://jn.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/jn.116.234740>
 28. Bednars B, Jaxa-Chamiec T, Gebalska J H' nska-CK, L. C 'nski. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. Kardiol Pol. 2004;60:348-53.
 29. Bode-Boger SM. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:91-99.
 30. Rajapakse NW, Head GA. KDM. Say NO to obesity- related hypertension: role of the L-arginine-nitric oxide pathway. Hypertension. 2016;(67, № 5.): P. 813-819.
 31. Yang Y, Wu ZL, Jia SC, Dahanayaka S, Feng S, Meininger CJ M, CJ WG. Safety of long-term dietary supplementation with L-arginine in rats. Amino Acids. 2015;47:1909-20.
 32. Rodrigues-krause J, Krause M, Marques I. Association of L-arginine supplementation with markers of endothelial function in patients with cardiovascular or metabolic disorders: A Systematic. Nutrients. 2019;11:1-18.
 33. Lucotti P, Monti L. SE et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. Metabolism. 2009;58(9):1270-1276.
 34. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S SE, Fermo I, Rabaioiti G, Gatti R PP. Beneficial effects of a longterm oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;291:906-12.
 35. Lucotti P, Monti L, Setola E, La Canna G, Castiglioni A, Rossodivita A, Pala MG, Formica F, Paolini G, Catapano AL et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. Metabolism. 2009;58:1270-6.
 36. Jablecka A, Bogdanski P, Balcer N, Cieslewicz A, Skoluda A MK. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:342-50.
 37. Hurt RT, Ebbert JO, Schroeder DR, Croghan IT, Bauer BA M, SA, Miles JM MC. L-arginine for the treatment of centrally obese subjects: a pilot study. J Diet Suppl. 2014;11:40-52.
 38. Pallosi A, Fragasso G PP et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. Am J Cardiol. 2004;93(7):933-935.
 39. Bogdanski P, Szulinska M, Suliburska J, Pupek-Musialik D, Jablecka A. WH. Supplementation with L-arginine favorably influences plasminogen activator inhibitor type 1 concentration in obese patients. A randomized, double blind trial. 2013, 36, 221-226. J Endocrinol Invest. 2013;36:221-6.
 40. Martina V, Masha A, Gigliardi VR, Brocato L, Manzato E, Berchio A, Massarenti P SF, Della Casa L, Bergamini S et al. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2008;31:940-4.
 41. Monti LD, Setola E, Lucotti PC, Marrocco-Trischitta MM CM, Galluccio E, Poggi A, Mammi C, Catapano AL, Comi G et al. Effect of a long-term oral L-arginine supplementation on glucose metabolism: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2012;14:893-900.
 42. Jablecka A, Checiński P KH et al. The influence of two different doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide (NO) concentration and total antioxidant status (TAS) in atherosclerotic patients. Med Sci Monit. 2004;10 (1):29-32.
 43. Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. Altern Med Rev. 2002;7(6):512-22.
 44. Тарашченко А. L-аргінін в лікуванні артеріальної гіпертензії: нові можливості. Здоров'я України. 2013;29. (Tarashchenko A. L-arginine in the treatment of hypertension: new possibilities. I am healthy in Ukraine. 2013; 29.)
 45. Pezza V, Bernardini F, Pezza E et al. Study of supplemental oral L-arginine in hypertensives treated with enalapril + hydrochlorothiazide. Am J Hypertens. 1998;11:1267-70.
 46. Menzel D, Haller H, Wilhelm M RH. L-Arginine and B vitamins improve endothelial function in subjects with mild to moderate blood pressure elevation. Eur J Nutr. 2018;57(2):557-68.
 47. Ast J, Jablecka A, Bogdanski P, Smolarek I KH, EC. Evaluation of the antihypertensive effect of L-arginine supplementation in patients with mild hypertension assessed with ambulatory blood pressure monitoring. Med Sci Monit. 2010;16(15):266-71.
 48. Sudar-Milovanovic E, Obradovic M, Jovanovic A, Zaric B, Zafirovic S, Panic A, Radak D IE. Benefits of L-Arginine on Cardiovascular System. Mini-Reviews Med Chem. 2016;16:94-103.
 49. Kuryata O, Sirenko O. Endothelial Function, Insulin Resistance, Serum Adiponectin Level in Rheumatoid Arthritis Females with Renal Dysfunction and Its Dynamics with L-Arginine Aspartate Supplementation. Prensa Medica Argentina. 2017;103:6.
 50. Hadi A, Arab A, Moradi S, Pantovic A, Clark C GE. The effect of l-arginine supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2019;14(122 (9)):1021-32.

(Надійшла до редакції 07.05.2020 р.)

Коррекция функционального статуса эндотелия как потенциальной мишени у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими расстройствами

А.В. Курята, М.М. Гречаник

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

Резюме. Сердечно-сосудистые (ССЗ) и обменные заболевания (ожирение и сахарный диабет) в настоящее время являются основными проблемами со здоровьем во всем мире. Одной из важнейших патофизиологических связей между этими состояниями является наличие оксида азота (NO), который постоянно вырабатывается из условно незаменимой аминокислоты L-аргинина. NO является важным паракринным веществом, выделяемым эндотелием для регуляции сосудистого тонуса. Развитие и прогрессирование атеросклероза связано с дисфункцией эндотелия и снижением биодоступности NO. Установлено, что ожирение также связано с уменьшением продукции NO, вызванным нарушением биодоступности его субстрата — аргинина, а увеличение содержания аргинина в эндотелии предотвращает гипертензию, которая часто сочетается с ожирением. L-аргинин является аминокислотой, необходимой ферменту эндотелиальной NO-синтазе (eNOS) для продукции NO. **Цель** — библиографический обзор научных публикаций. **Результаты.** В данном обзоре рассмотрена физиологическая роль NO в функционировании различных систем организма. Приведены данные о метаболизме L-аргинина, его биодоступности и механизмах действия. Проанализированы литературные данные об эффективности и безопасности применения различных доз L-аргинина у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью (ИР) и артериальной гипертензией. **Выводы.** Вопросы дозы и длительности применения аргинина на сегодняшний день требуют дальнейшего изучения. Результаты многих исследований, в которых оценивали использование аргинина у взрослых с ожирением, позволяют предположить, что аргинин может быть безопасным, недорогим и эффективным терапевтическим средством при ожирении и положительно влияет на коррекцию метаболических процессов, а именно на ИР. Эффективность применения L-аргинина в качестве дополнительной терапии к основной схеме лечения нашло подтверждение при артериальной гипертензии, сахарном диабете и ИР. Анализ литературы продемонстрировал безопасность применения L-аргинина в диапазоне доз до 30 г в сутки, хотя в большинстве исследований использовались дозы от 6 до 12 г в сутки.

Ключевые слова: L-аргинин, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, ожирение, диабет, инсулинорезистентность.

Correction of endothelial functional status as a potential target in patients with cardiovascular disease and metabolic disorders

A.V. Kuryata, M.M. Grechanyk

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»

Abstract. Cardiovascular (CVD) and metabolic diseases (such as obesity and diabetes) are currently major health problems worldwide. One of the most important pathophysiological connections between these conditions is the presence of nitric oxide (NO), which is constantly produced from a conditionally essential amino acid, namely L-arginine. NO is an important paracrine substance secreted by the endothelium to regulate vascular tone. The development and progression of atherosclerosis is associated with endothelial dysfunction and a decrease in the bioavailability of NO. It has been established that obesity is also associated with a decrease in NO production caused by a violation of the bioavailability of its substrate, arginine, and an increase in the arginine content in the endothelium prevents hypertension, which is often combined with obesity. L-arginine is an amino acid required by the enzyme, endothelial NO synthase (eNOS), to produce NO. **Purpose** — bibliographic review of scientific publications. **Results.** This review discusses the physiological role of NO in the functioning of various body systems. Data on the metabolism of L-arginine, its bioavailability and mechanisms of action are given. The literature data on the effectiveness and safety of the use of various doses of L-arginine in patients with obesity, diabetes mellitus, insulin resistance (IR) and arterial hypertension are analyzed. **Conclusion.** Issues of dose and duration of arginine use today require further study. The results of many studies that evaluated the use of arginine in obese adults suggest that arginine can be a safe, inexpensive, and effective therapeutic agent for obesity and has a positive effect on the correction of metabolic processes, namely IR. The appointment of L-arginine as an adjunctive therapy to the main treatment regimen was confirmed in arterial hypertension, diabetes mellitus and IR. An analysis of the literature indicates that the administration of L-arginine demonstrated its safety in the range of the upper limit of 30 g per day, on the other hand, in most sources, a dose of 6 to 12 g per day was used.

Keywords: L-arginine, endothelial dysfunction, arterial hypertension, obesity, diabetes, insulin resistance.

Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Scopus

М.Д. Тронько,
І.П. Пастер

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

Резюме. Мета дослідження — наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) за даними наукометричної бази даних SciVerse Scopus. **Матеріал і методи.** Метод дослідження — наукометричний аналіз наукових публікацій за даними наукометричної бази даних SciVerse Scopus. Об'єктом дослідження стали всі публікації науковців Інституту за даними SciVerse Scopus, а предметом дослідження — кількість публікацій, кількість статей із бібліографічними посиланнями на публікації, кількість бібліографічних посилань на публікації та індекс Хірша (h-index). **Результати.** Станом на 25.03.2020 року в штаті Інституту налічувалося 79 науковців, із них 20 мали науковий ступінь доктора наук, 39 — кандидата наук, і 20 науковців не мали наукового ступеня. Майже всі доктори наук мали індекс Хірша в базі даних SciVerse Scopus, і його середнє значення для їх групи становило приблизно 7,0 пункти. Серед кандидатів наук індекс Хірша в базі даних SciVerse Scopus мали 20 науковців (51,3% від загальної кількості з цим ступенем), а його середнє значення для їх групи становило майже 2,6 пункти (у 10 кандидатів наук цей індекс становив 0). У базі даних SciVerse Scopus були також 9 науковців без наукового ступеня (45,0% від загальної кількості науковців без ступеня), проте середнє значення індексу Хірша для їх групи становило 3,3 пункти (у 2 науковців цей індекс становив 0). У цілому по Інституту 59 науковців

* 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

(74,7% від загальної кількості) були в базі даних SciVerse Scopus, а середнє значення індексу Хірша становило 4,6. За всіма показниками беззаперечними лідерами є науковці Тронько М.Д. і Богданова Т.І., індекс Хірша яких становить відповідно 35 і 33 пункти. **Висновок.** У науковців Інституту є достатній потенціал для суттєвого поліпшення власних наукометричних показників за даними наукометричної бази даних SciVerse Scopus.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», публікації науковців, наукометрична база даних SciVerse Scopus, наукометричний аналіз.

Наразі актуальним питанням є оцінки наукових здобутків фахівців Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут). Для вирішення цього питання оптимальним є використання наукометричних показників, які розраховують за допомогою наукометричних баз даних.

Найбільш універсальною реферативною й наукометричною базою даних із вбудованими бібліометричними інструментами відстеження, аналізу та візуалізації даних є SciVerse Scopus, створена 2004 року видавничою корпорацією Elsevier як результат механічного злиття та часткового доповнення власних реферативних баз даних [1, 2]. Початковий індекс SciVerse Scopus був сформований із видань, які індексувалися такими провідними галузевими реферативними базами даних, як Inspec, Compendex, Medline, GeoBase тощо.

SciVerse Scopus містить понад 75 млн. реферативних записів, з яких 68 млн. записів після 1970 року і понад 6,5 млн. записів до 1970 року, починаючи з 1788 року [3]. У тому числі в базі даних проіндексовано 24,6 тис. назв наукових журналів 5 тис. видавництв, 740 книжкових серій і 9 млн. праць конференцій. Рубрикатор Scopus має 27 базових тематичних розділів, поділених на 335 підрозділів. Понад 8,5 млн. статей мають відкритий доступ. Наукометричний апарат SciVerse Scopus забезпечує отримання показників цитованості наукових праць у виданнях, опублікованих після 1996 року.

У базі даних SciVerse Scopus індексуються наукові джерела, що видаються різними мовами, за наявності в них англomовних версій рефератів; із різним хронологічним охопленням, найповажніші наукові часописи представлено архівами, починаючи з першого випуску першого тому [4].

SciVerse Scopus пропонує систему прямого підрахунку індексу цитування публікації [4]. Наукові ресурси, опубліковані після 1996 року, індексуються разом зі списками пристатейної бібліографії. Цитованість у базі даних SciVerse Scopus підраховується шляхом автоматизованого аналізу змісту цих списків. Отже, у SciVerse Scopus підраховується кількість посилань на всі проіндексовані ресурси, але лише в ресурсах, опублікованих після 1996 року.

Наукометричний апарат SciVerse Scopus забезпечує облік публікацій науковців та установ, в яких вони працюють, і статистику їх цитованості [4]. Для авторів, які опублікували більше однієї статті, у SciVerse Scopus створюються індивідуальні облікові записи — профілі авторів з унікальними ідентифікаторами авторів (з одною публікацією створюються приховані профілі). Ці профілі надають таку інформацію, як варіанти імені автора, перелік місць його роботи, кількість публікацій, роки публікаційної активності, галузі досліджень, посилання на основних співавторів, загальна кількість цитувань на публікації автора, загальна кількість джерел, на які посилається автор, індекс Хірша автора тощо.

Також SciVerse Scopus дозволяє безкоштовно робити пошук за автором: побачити варіанти написання прізвища в системі, місце роботи автора, кількість документів у системі, кількість посилань, кількість цитувань, індекс Хірша за SciVerse Scopus, кількість співавторів, кількість запитів і предметну галузь, в якій працює автор, дізнатися назву останньої опублікованої в SciVerse Scopus праці [4].

10 червня 2009 року Президія НАН України ухвалила рішення щодо розгортання системи постійного моніторингу наукового потенціалу суб'єктів наукової діяльності України за

Оригінальні дослідження

показниками бази даних SciVerse Scopus [5]. Реалізацію даного завдання було покладено на Національну бібліотеку України імені В.І. Вернадського.

24 грудня 2009 року рішенням колегії Міністерства освіти і науки України показник «Кількість публікацій у наукометричній міжнародній базі даних Scopus» було ухвалено як один із показників оцінки результативності наукової та науково-технічної діяльності вищих навчальних закладів [6].

Наукометричним показником, прийнятим у SciVerse Scopus, є h-індекс (індекс Хірша) [2,7]. Цей показник запропонував 2005 року американський фізик Х. Хірш для оцінки результативності наукової діяльності вчених як альтернативу імпаکت-фактору — традиційному наукометричному показнику. У підрахунку індексу Хірша враховуються дві кількісні характеристики: кількість публікацій ученого та кількість цитат на праці вченого. Істотною відмінністю індексу Хірша від імпакт-фактора є врахування всіх цитат на працю, незалежно від давності публікації, тобто індекс Хірша є кількісною характеристикою продуктивності вченого за весь період наукової діяльності (у підрахунку імпакт-фактора враховуються лише цитованість праці протягом двох років після її публікації).

Для оцінки результативності наукової діяльності вчених і організацій найчастіше використовують такі прості показники, як кількість опублікованих робіт, загальна кількість їх цитувань і середня кількість цитувань на одну публікацію [8].

Раніше нами було виконано наукометричний аналіз публікаційної активності науковців Інституту за даними наукометричних баз даних Google Scholar і Web of Science Core Collection [9, 10].

Мета дослідження — наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних SciVerse Scopus.

Матеріал і методи

Метод дослідження — наукометричний аналіз наукових публікацій за даними наукометричної бази даних SciVerse Scopus.

Об'єктом дослідження стали публікації науковців Інституту на платформі SciVerse Scopus, а предметом дослідження відповідні показники згідно з базою даних SciVerse Scopus:

«Загальна кількість знайдених результатів» — кількість публікацій науковця;

«Загальна кількість статей, які містять посилання на публікації» — кількість публікацій, які містять бібліографічні посилання на публікації науковця;

«Загальна кількість посилань» — кількість бібліографічних посилань на публікації науковця;

«Середнє число посилань» — число бібліографічних посилань у середньому на одну публікацію науковця;

«Індекс Хірша (h-індекс)» — найбільше значення h, коли h публікацій науковця мають принаймні h бібліографічних посилань.

Результати та обговорення

Станом на 25.03.2020 року в штаті Інституту налічувалося 79 науковців, із них 20 — із науковим ступенем доктора наук, 39 — із науковим ступенем кандидата наук і 20 — без наукового ступеня.

У групі науковців із науковим ступенем доктора наук (далі — доктор наук) визначено дуже великі коливання між мінімальними та максимальними значеннями всіх показників (**табл. 1**). За всіма показниками беззаперечними лідерами є директор Інституту, керівник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН України та академік НАМН України М.Д. Тронько і керівник лабораторії патоморфології Інституту, доктор біологічних наук, професор Т.І. Богданова. Так, індекс Хірша становить у них відповідно 35 і 33 пункти.

Серед науковців із науковим ступенем кандидата наук (далі — кандидат наук) явних лідерів немає, але за кількістю бібліографічних посилань на публікації науковця та кількістю статей, які містять бібліографічні посилання на публікації науковця, значний відрив є у кандидатів наук Л.Ю. Журнаджи, В.П. Терещенка і Г.А. Замотаєвої (**табл. 2**).

Серед науковців без наукового ступеня лідером є старший науковий співробітник В.М. Шпак (**табл. 3**).

У групі докторів наук всі показники, за винятком середнього числа посилань, майже на порядок перевищують відповідні показники в групі кандидатів наук (табл. 4). Також останніх дещо випереджають за тими самими показниками науковці без наукового ступеня.

Майже всі доктори наук (19 із 20) мають індекс Хірша в базі даних SciVerse Scopus, і його середнє значення для їх групи становило приблизно 7,0 пункту (табл. 5). Серед кандидатів наук індекс Хірша в базі даних SciVerse Scopus мають 20 науковців (51,3% від загальної кількості з цим ступенем), а його середнє значення для їх групи становило майже 2,6 пункту (у 10 кандидатів наук цей індекс становив 0). У базі даних SciVerse Scopus є також 9 науковців без наукового ступеня (45,0% від загальної кількості науковців без ступеня), проте середнє значення індексу Хірша для їх групи становило 3,3 пункту (у 2 науковців цей індекс становив 0). У цілому по Інституту 59 науковців (74,7% від загальної кількості) є в базі даних SciVerse Scopus, а середнє значення індексу Хірша становило 4,6.

Для аналізу показників ми встановили максимально можливі публікаційне вікно та вік-

но посилань (1970-2019 роки), що дозволило повною мірою відобразити науковий рівень науковців Інституту. Водночас розрахунок «довічного» індексу Хірша за майже всю наукову кар'єру (як було зроблено Х. Хіршем у вихідній статті) призвів до певної нерівності літніх і молодих науковців Інституту.

У підрахунку загальної кількості публікацій науковців Інституту використали спосіб «повного рахунку», whole (або total) counting, який передбачає, що кожному зі співавторів зараховується по одній статті. Цей спосіб вирізняє простота, проте слід пам'ятати, що він не забезпечує адитивності деяких показників [8]. Також необхідно зауважити, що терміни «цитованість» і «посилання» не є тотожними по суті, але в даній праці вони описують однакові процеси.

Інтерпретація наукометричних показників є такою: кількість статей — індикатор дослідницької (публікаційної) активності та показник наукової продуктивності, сумарна кількість цитувань та їх зіставлення в межах однієї предметної галузі — показник наукового авторитету або впливовості; нормалізована середня цитованість — показник наукової

Таблиця 1. Показники науковців Інституту з науковим ступенем доктора наук за даними SciVerse Scopus

№ п/п	Прізвище та ініціали науковця	Загальна кількість знайдених результатів	Загальна кількість статей із посиланнями	Загальна кількість посилань	Середнє число посилань	Індекс Хірша (h-index)
1	Тронько М.Д. *	246	2229	3837	15,6	35
2	Богданова Т.І. *	104	1953	3541	34,0	33
3	Резніков О.Г. *	122	323	405	3,3	13
4	Кравченко В.І. *	39	263	305	7,8	8
5	Пушкар'єв В.М. *	42	100	127	3,0	7
6	Большова О.В.	21	83	84	4,0	5
7	Кваченюк А.М. *	11	329	332	30,2	5
8	Ковзун О.І. *	32	56	64	2,0	5
9	Коваленко А.Є. *	33	198	201	6,1	4
10	Корпачев В.В. *	11	362	363	33,0	4
11	Зак К.П.	84	33	34	0,4	3
12	Божок Ю.М.	8	14	15	1,9	2
13	Луцицький Є.В.	62	12	12	0,2	2
14	Попова В.В.	10	11	11	1,1	2
15	Соколова Л.К.	5	9	9	1,8	2
16	Болгов М.Ю.	6	40	40	6,7	1
17	Гуда Б.Б.	8	3	3	0,4	1
18	Калинська Л.М.	5	1	1	0,2	1
19	Корпачева-Зінич О.В. *	3	4	4	1,3	1

Примітка: список співробітників впорядковано згідно з індексом Хірша (h-index) бази даних SciVerse Scopus та алфавітом; * — згідно з пошуковим запитом системи «Бібліометрика української науки» Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського [11]; у таблицю не включено доктора наук В.Є. Луцицького, 1 публікацію якого проіндексовано в базі SciVerseScopus, проте h-index для якого дорівнює 0.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Показники науковців Інституту з науковим ступенем кандидата наук за даними SciVerse Scopus

№ п/п	Прізвище та ініціали науковця	Загальна кількість знайдених результатів	Загальна кількість статей із посиланнями	Загальна кількість посилань	Середнє число посилань	Індекс Хірша (h-index)
1	Зурнаджи Л.Ю. *	17	220	268	15,8	8
2	Терещенко В.П.	20	314	448	22,4	8
3	Замотаєва Г.А.	13	252	274	21,1	6
4	Пушкарьов В.В.	13	50	53	4,1	6
5	Терехова Г.М.	16	102	133	8,3	5
6	Пастер І.П. *	14	143	143	10,2	3
7	Сімуров О.В.	9	13	17	1,9	3
8	Шупрович А.А.	3	6	6	2,0	2
9	Болгарська С.В.	2	26	26	13,0	1
10	Захарченко Т.Ф.	2	1	1	0,5	1
11	Зелінська Г.В.	2	7	7	3,5	1
12	Левчук Н.І. *	8	2	2	0,3	1
13	Лукашеня О.С.	2	4	4	2,0	1
14	Маліновська Т.М.	2	4	4	2,0	1
15	Орленко В.Л.	2	247	247	123,5	1
16	Сологуб Н.В.	3	3	3	1,0	1
17	Степура Н.М.	4	3	3	0,8	1
18	Тарашенко Ю.М.	3	1	1	0,3	1
19	Тронько К.М.	1	6	6	6,0	1
20	Ховака В.В.	3	4	4	1,3	1

Примітка: див. примітки до таблиці 1; у таблицю не включено науковців Інституту з вченим ступенем кандидата наук, публікації яких проіндексовано в базі даних SciVerse Scopus, проте h-index для яких дорівнює 0: О.В. Сачинська (6 публікацій), О.В. Омельчук (4), О.В. Люткевич (2), Ю.Б. Бельчіна, О.Я. Гирявенко, І.В. Гончар, Н.М. Кушнарєва, І.В. Лукашук, Я.А. Саєнко, С.В. Чернишов (по 1).

Таблиця 3. Показники науковців Інституту без наукового ступеня за даними SciVerse Scopus

№ п/п	Прізвище та ініціали науковця	Загальна кількість знайдених результатів	Загальна кількість статей із посиланнями	Загальна кількість посилань	Середнє число посилань	Індекс Хірша (h-index)
1	Шпак В.М.	32	444	749	23,4	13
2	Полякова Л.І.	10	90	92	9,2	4
3	Лузанчук І.А.	4	14	14	3,5	2
4	Бурко С.В.	2	2	2	1,0	1
5	Дегтярьова Т.Л.	2	2	2	1,0	1
6	Клочкова В.М.	3	4	4	1,3	1
7	Пона С.М.	1	1	1	1,0	1

Примітка: див. примітки до таблиці 1; у таблицю не включено науковців Інституту без наукового ступеня, публікації яких проіндексовано в базі даних SciVerse Scopus, проте h-index для яких дорівнює 0: А.А. Лимарева (4 публікації), Л.С. Страфун (2).

Таблиця 4. Розподіл науковців Інституту за даними SciVerse Scopus

Показник	Науковці з науковим ступенем		Науковці без наукового ступеня	Всього
	доктора наук	кандидата наук		
Загальна кількість науковців	20	39	20	79
Кількість науковців у базі даних SciVerse Scopus	20	30	9	59
Загальна кількість знайдених результатів	42,6±13,3	5,3±1,0	6,7±3,3	18,2±5,0
Загальна кількість статей із посиланнями	301,2±140,0	46,9±16,6	61,9±48,7	135,4±50,4
Загальна кількість посилань	469,4±248,3	55,0±20,3	96,0±82,20	201,7±87,9
Середнє число посилань	7,6±2,5	8,0±4,2	4,5±2,6	7,4±2,3

Таблиця 5. Розподіл науковців Інституту за індексом Хірша за даними SciVerse Scopus

Показник	Науковці з науковим ступенем		Науковці без наукового ступеня	Всього
	доктора наук	кандидата наук		
Загальна кількість науковців	20	39	20	79
Кількість науковців у базі даних SciVerse Scopus	20	30	9	59
Кількість науковців із h-index:	19	20	7	46
1	4	12	4	20
2	4	1	1	6
3	1	2	0	3
4	2	0	1	3
5	3	1	0	4
6-10	2	4	0	6
11-20	1	0	1	2
>20	2	0	0	2
Середній h-index	7,05±2,29	2,65±0,56	3,29±1,67	4,57±1,04
Медіана h-index	4	1	1	2

ефективності [12, 13]. Середня цитованість однієї статті оцінює якість статті, вченого й організації в цілому [13].

Цитованість науковця впливає на його рейтинг і фінансування подальших проєктів, а отже, і на цитованість установи, де він працює. Установа, в якій працює багато добре відомих і цитованих науковців, може впевнено розраховувати на підтримку держави та фінансових установ, участь бізнесових структур у прикладних розробках, на залучення до подальших досліджень науковців із вищими рейтингами [14]. Вони зможуть обирати найвпливовіші у відповідній царині видання, опублікують нові високоцитовані праці та, відповідно, сприятимуть створенню актуальних наукових шкіл і спадковості наукових традицій.

Для аналізу цитованості науковця розраховують індекс Хірша – наукометричний показник, який є кількісною характеристикою продуктивності вченого. Простота розрахунків зробила індекс Хірша популярним наукометричним показником.

Механізм розрахунку індексу Хірша такий: учений має індекс h , якщо h із його N_p праць мають кількість цитувань, більшу або рівну h кожна, а інші праці ($N_p - h$) мають кількість цитувань меншу, ніж h кожна [2, 7].

Для досягнення високого значення індексу Хірша необхідно, аби автор писав багато праць, кожна з яких отримувала б багато цитувань [8]. Саме в цьому сенсі індекс Хірша намагається відобразити збалансовану оцінку

одночасно й активності публікацій вченого, й цитованості його праць.

До істотних недоліків індексу Хірша відносять те, що він не враховує кількість співавторів у публікаціях (що має велике значення у зв'язку з постійним зростанням кількості співавторів і появою статей, кількість авторів в яких вимірюється тисячами), не може зменшуватися в часі (тобто фактичне припинення активної наукової діяльності ніяк не впливає на зміну вже досягнутого показника), є за визначенням цілим числом (знижується точність виміру), не враховує тип документа, особливості цитування в різних наукових галузях тощо [8].

Оскільки двоє науковців Інституту мають трикратний відрив від решти за індексом Хірша, що значно впливає на середні величини, коректно було провести порівняння за показником медіани замість середнього. Встановлено, що середнє значення індексу Хірша в групі науковців із науковим ступенем доктора наук становить 7,05, а медіана — 4 (табл. 5). Ще більш виражену відмінність поміж цими двома показниками виявлено в інших групах науковців і всіх науковців Інституту в цілому.

В аналізі даних проблемою була «множинність» авторів — коли в одного науковця існує декілька варіантів транслітерації прізвища [15]. Витоки проблеми полягають у зміні стандартів транслітерації, використанні різних ресурсами різних правил і, звісно, помилок авторів, все це унеможливорює автоматичну ідентифікацію окремого автора.

Оригінальні дослідження

Для коректного вирішення цього питання ми скористалися прикладами транслітерації прізвищ науковців Інституту згідно з публікаціями в науково-практичному медичному журналі «Ендокринологія» та послугами сайту Державного підприємства «Документ», де онлайн транслітерація прізвища та імені здійснюється шляхом відтворення кожної літери латиницею згідно з транслітераційною таблицею, а також перебирали всі можливі варіанти за власним досвідом [16].

У випадку значної кількості результатів пошуку встановлювали фільтр за країною, після чого аналізували всі варіанти з відповідними прізвищами, ініціалами та іменами, навіть за невідповідності або відсутності назви організації, що також дало позитивний результат.

Такий пошук публікацій по базі даних SciVerse Scopus показав, що в 32 науковців (54,2% від загальної кількості, які були в базі даних SciVerse Scopus) існує по декілька варіацій прізвища та, відповідно, ідентифікаторів: у 27 науковців — по 2, у 1 науковця — 3, у 3 науковців — 4, у 1 науковця — 5. Серед докторів наук цей показник становив 70,0%, серед кандидатів наук — 50,0% і серед науковців без ступеня — 33,3%. У підрахунку показників цих науковців було враховано всі встановлені профілі в базі даних SciVerse Scopus.

Не виключено, що не всі випадки наявності декількох варіацій прізвища було виявлено. Проте ми не ставили перед собою таку задачу, оскільки намагалися провести аналіз очима пересічного користувача бази даних SciVerse Scopus.

Для коректного представлення всіх праць науковця запропоновано використання авторських ідентифікаторів ORCID і/або ResearchID, що дозволить ідентифікувати вже наявні та подальші публікації з конкретним науковцем та організаціями, де він працює [15].

Варто зазначити, що наукометричний аналіз показав лише 1 науковця Інституту, який оформив ORCID і ResearchID (доктор наук В.М. Пушкар'юв), і 8 науковців, які оформили ORCID (доктори наук М.Д. Тронько, О.Г. Резніков, Т.І. Богданова, К.П. Зак, А.Є. Коваленко, В.В. Попова, кандидати наук Г.А. Замотаєва та І.П. Пастер).

Наразі збільшити частку міжнародних публікацій, зокрема в рейтингових міжнародних

журналах, можна шляхом розширення міжнародного співробітництва, а підвищити показник цитованості — публікацією наукових результатів у журналах відкритого доступу або використання опції відкритого доступу в журналах із гібридною моделлю публікації [8].

Водночас потрібно пам'ятати, що наукометричні дані є лише допоміжними індикаторами в оцінці наукового доробку, а перше правило знаменитого Лейденського маніфесту, який пропонує десять принципів коректного використання наукометрії, вчить, що не можна підмінити експертну оцінку кількісною [17].

Незважаючи на деякі переваги експертної оцінки порівняно з наукометричними показниками, основним її недоліком є суб'єктивність [18].

Тим не менше, зважене використання наукометричних показників у процесі оцінки наукового доробку співробітника, колективу або організації за кількістю публікацій у виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах, теоретично здатно позитивно вплинути на зростання їх наукової продуктивності [17, 19].

Висновки

1. Публікації 59 науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» проіндексовано в базі даних SciVerse Scopus.
2. Кількість проіндексованих публікацій у 49 науковців Інституту становить від 1 до 25 одиниць, у 5 науковців — від 26 до 50, в 1 науковця — від 51 до 75, в 1 науковця — від 76 до 100 і в 3 науковців — понад 100.
3. Кількість статей із бібліографічними посиланнями у 2 науковців Інституту становить 2 229 і 1 952 одиниці, у 7 науковців — від 251 до 500, у 5 науковців — від 101 до 250, у 3 науковців — від 76 до 100, в 1 науковця — від 51 до 75, у 4 науковців — від 26 до 50 і у 24 науковців — до 25 включно.
4. Кількість бібліографічних посилань у 3 науковців Інституту становить 3 837, 3 541 і 749 одиниць, у 7 науковців — від 251 до 500, у 5 науковців — від 101 до 250, у 2 науковців — від 76 до 100, у 2 науковців — від 51 до 75, у 3 науковців — від 26 до 50 і у 24 науковців — до 25 включно.

5. Середнє число посилань в 1 науковця Інституту становить 123,5 одиниці, у 3 науковців — від 26 до 50, у 6 науковців — від 11 до 25, у 7 науковців — від 6 до 10 і у 29 науковців — до 5 включно.
6. Два науковці Інституту мають індекс Хірша 35 і 33, 2 науковці — 13, 6 науковців — від 6 до 10 і 36 науковців — від 1 до 5.
7. У науковців Інституту є достатній потенціал для суттєвого поліпшення власних наукометричних показників у базі даних SciVerse Scopus.

Список використаної літератури

1. Солов'яненко Д. Політика індексації видань у наукометричних базах даних Web of Science та SciVerse Scopus. Бібліотечний вісник. 2012;1:6-21. (Solovyanenko D. Policy of indexing of editions in scientometric databases of Web of Science and SciVerse Scopus. Library Bulletin. 2012;1:6-21).
2. Костенко ЛІ, Жабін ОІ, Копанєва ЄО, Симоненко ТВ. Наукова періодика України та бібліометричні дослідження. НАН України, Нац. Б-ка України ім. ВІ Вернадського, Київ, 2014. 212 с. (Kostenko LI, Zhabin OI, Kopanyeva EO, Symonenko TV. Scientific periodicals of Ukraine and bibliometric study. NAS of Ukraine, VI Vernadsky National Library of Ukraine, Kyiv, 2014. 212 p.).
3. Elsevier. Data | Curated. Connected. Complete. https://www.elsevier.com/___data/assets/pdf_file/0017/114533/Scopus_GlobalResearch_Factsheet2019_FINAL_WEB.pdf
4. Scopus. http://library.nlu.edu.ua/biblioteka/naukometr/3_SCOPUS.pdf.
5. Про активізацію участі установ НАН України у науковому забезпеченні вирішення актуальних проблем розвитку держави: Постанова Президії НАН України № 171 від 10.06.2009 року. (On intensification of participation of NAS of Ukraine institutions in scientific support of solving urgent problems of state development: Resolution of the Presidium of NAS of Ukraine No. 171 dated June 10, 2009). http://www1.nas.gov.ua/infrastructures/Legaltexts/nas/2009/regulations/Documents/090610_171.pdf
6. Про удосконалення механізму фінансування фундаментальних досліджень вищих навчальних закладів і наукових установ МОН та результати атестації їх науково-технічної діяльності: Рішення Колегії Міністерства освіти і науки України від 24.12.2009 р. (On improvement of the mechanism of financing of basic research of higher educational establishments and scientific institutions of the Ministry of Education and Science and the results of certification of their scientific and technical activities: Decision of the Board of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated December 24, 2009.). https://niss.gov.ua/doslidzhennya/gumanitarniy-rozvitok/optimizaciya-instituciynikh-struktur-ukrainskoi-nauki-u-procesi#_ftn6
7. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. Proc Natl Acad Sci USA. 2005 Nov;102(46):16569-72.
8. Акоев МА, Маркусова ВА, Москалева ОВ, Писляков ВВ. Руководство по наукометрии: индикаторы развития науки и технологии (под. ред. Акоев МА). Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2014. 250 с. (Akoyev MA, Markusova VA, Moskaleva OV, Pisyakov VV. Handbook for scientometrics: indicators of science and technology development. (Edited by Akoyev MA). Ekaterinburg: Ural University Publishing House, 2014. 250 p.).
9. Тронько МД, Пастер ІП. Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Google Scholar. Ендокринологія. 2019;24(1):46-52. (Tronko MD, Pasteur IP. A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from scientometric database of Google Scholar. Endokrynologia. 2019;24(1):46-52).
10. Тронько МД, Пастер ІП. Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Scopus. Ендокринологія. 2020;25(1):65-75. (Tronko MD, Pasteur IP. A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from scientometric database of Scopus. Endokrynologia. 2020;25(1):65-75).
11. Національна бібліотека України імені ВІ Вернадського. Бібліометрика української науки. Пошуковий запит: Інститут ендокринології та обміну речовин ім ВІ Комісаренка (VI Vernadsky national library of Ukraine. Bibliometrics of Ukrainian science. Search request: http://www.nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?family=&ustanova=119&gorod=0&vidomstvo=%C2%F1%B3&napryam=0&napryam_google=0&order=Scopus
12. Назаровець С. Наукометричні ресурси: у допомогу проведення та представлення наукових досліджень (Nazarovets S. Scientometric resources: to help realization and present scientific research) <http://ekmair.ukma.edu.ua/bitstream/handle/123456789/3015/scientometrics.pdf>
13. Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича. Наукова бібліотека ЧНУ. Послуги та сервіси. На допомогу науковцю. Наукометричні показники. (Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University. National Library of Science. Services and services. To the aid of the scientist. Scientometric indicators). <http://library.chnu.edu.ua/?page=/ua/07services/04helpsci/0101scimetrics>
14. Діденко ЮВ, Радченко АІ. Публікаційна активність як спосіб наукової комунікації та гонити за рейтингами. Вісн НАН України. 2017;(9):82-98. (Didenko YuV, Radchenko AI. Publication activity as a way of scientific communication and ratings race. Visn Nac Acad Nauk Ukr. 2017; (9):82-98).
15. Тихонкова ІО. Критерії та процедура відбору журналів до Web of Science Core Collection. Наука України у світовому інформаційному просторі. К.: Академперіодика, 2017;(14): 93-105. (Tykhonkova IO. Criteria and journals selection process to the Web of Science Core Collection. Science of Ukraine in the Global Information Space. K.: Akademperiodyka, 2017;(14):93-105).
16. Державне підприємство «Документ». Онлайн транслітерація прізвища та імені. (The state enterprise «Document». Online transliteration of name and surname). <https://passport.org.ua/vazhливо/transliteratsiya>.
17. Назаровець С. Квартильний підхід до проблеми стимулювання росту наукової продуктивності в університетах. Бібліотечний форум: історія, теорія і практика. 2016,2(4):10-2. (Nazarovets S. A quartile approach to the problem of stimulating the growth of scientific productivity in universities. Library forum: history, theory and practice. 2016,2(4):10-2).
18. Дзяк ГВ, Потоцкая ОЮ. Российский индекс научного цитирования как оптимальная наукометрическая база для анализа украинской научной периодики. Morphologia. 2013; VII(3):127-37 (Dzyak GV, Pototska OYu. Russian index of scientific citation as the optimal scientometric database for the integration of Ukrainian scientific periodicals. Morphologia. 2013; VII(3):127-37).
19. Hicks D, Wouters P, Waltman L, de Rijcke S, Rafols I. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics. Nature. 2015 Apr;520(7548):429-31.

(Надійшла до редакції 31.03.2020 р.)

Оригінальні дослідження

Наукометрический анализ публикационной активности ученых ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» по данным наукометрической базы данных SciVerse Scopus

Н.Д. Тронько, И.П. Пастер

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

Резюме. Цель — наукометрический анализ публикационной активности ученых ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (далее — Институт) по данным наукометрической базы данных SciVerse Scopus. **Материал и методы.** Метод исследования — наукометрический анализ научных публикаций по данным наукометрической базы данных SciVerse Scopus. Объектом исследования стали все публикации ученых Института за данными SciVerse Scopus, а предметом исследования — количество публикаций, количество статей с библиографическими ссылками на публикации, количество библиографических ссылок на публикации и индекс Хирша (h-индекс). **Результаты.** По состоянию на 25.03.2020 года в штате Института насчитывалось 79 ученых, из них 20 имели научную степень доктора наук, 39 — кандидата наук и 20 ученых не имели научной степени. Почти все доктора наук (19 из 20) имеют индекс Хирша в базе данных SciVerse Scopus и его среднее значение для этой группы составляло приблизительно 7,0 пункта. Среди кандидатов наук индекс Хирша в базе данных SciVerse Scopus имеют 20 ученых (51,3% от общего количества с этой степенью), а его среднее значение для этой группы составляло почти 2,6 пункта (у 10 кандидатов наук этот индекс составлял 0). В базе данных SciVerse Scopus были также 9 ученых без научной степени (45,0% от общего количества без степени), однако среднее значение индекса Хирша для их группы составляло 3,3 пункта (у 2 ученых этот индекс составлял 0). В целом по Институту 59 ученых (74,7% от общего количества) есть в базе данных SciVerse Scopus, а среднее значение индекса Хирша составляло 4,6 пункта. По всем показателям безоговорочными лидерами являются ученые Н.Д. Тронько и Т.И. Богданова, индекс Хирша которых составляет соответственно 35 и 33 пункта.

Вывод. У ученых Института имеется достаточный потенциал для существенного улучшения собственных наукометрических показателей по данным наукометрической базы данных SciVerse Scopus.

Ключевые слова: ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», публикации ученых, наукометрическая база данных SciVerse Scopus, наукометрический анализ.

A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from scientometric database of Scopus

M.D. Tronko, I.P. Pasteur

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

Abstract. The aim — a scientometric analysis of the publication activity of scientists in the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» (hereinafter referred to as the Institute) according to the scientometric database SciVerse Scopus. **Material and methods.** The method for studying is a scientometric analysis of scientific publications according to the SciVerse Scopus database. The object of the study was all the publications of the Institute scientists according to the SciVerse Scopus, and the subject of the study was the number of publications, the number of articles with bibliographic references to publications, the number of bibliographic references to publications and the Hirsch index (h-index). **Results.** As of March 25, 2020, the Institute had 79 scientists, of whom 20 had a doctoral degree, 39 had a PhD, and 20 had no scientific degree. Almost all doctors of science (19 from 20) have had the Hirsch index in the SciVerse Scopus database and his average value for their group was approximately 7.0 points. Among the candidates of sciences, 20 scientists have had the Hirsch index in the database (51.3% of the total number with this degree), and his average value for their group was almost 2.6 points (this index was 0 for 10 candidates of science). There were also 9 scientists without a scientific degree (45.0% of the total number without a degree) in the database, however, the average value of the Hirsch index for their group was 3.3 points (in 2 scientists this index was 0). In general, at the Institute, 59 scientists (74.7% of the total number) were in the SciVerse Scopus database and the average value of Hirsch index was 4.6 points. In all respects, the undisputed leaders are scientists such as N.D. Tronko and T.I. Bogdanova, whose Hirsch index is 35 and 33 points, respectively. **Conclusion.** The scientists of the Institute have sufficient potential for a significant improvement of their own scientometric indicators according to the SciVerse Scopus database.

Keywords: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine», publication of scientists, science-based database SciVerse Scopus, scientometric analysis.

Морфологические изменения щитовидной железы крыс после интервального голодания

Р.В. Янко

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Резюме. Литературные данные относительно влияния интервального голодания на функциональную активность и, особенно, на морфологические изменения в щитовидной железе единичны. А имеющиеся сведения об его эффекте на морфо-функциональное состояние щитовидной железы часто противоречивы. **Цель работы** — исследовать морфологические изменения щитовидной железы взрослых крыс после воздействия интервального голодания. **Материал и методы.** Исследование проведено на 24 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 15 месяцев. Подопытные крысы подвергались интервальному голоданию (1 день полное голодание / 2 дня стандартный рацион). Доступ к воде был свободным. Продолжительность эксперимента составляла 28 суток. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. Работу с животными проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Из ткани щитовидной железы изготавливали гистологические препараты по стандартной методике. С использованием цифровой камеры микропрепараты фотографировали на микроскопе «Nicon» (Япония). Морфометрию железы осуществляли на цифровых изображениях с помощью компьютерной программы «Image J». **Результаты.** Щитовидная железа крыс после влияния интервального голодания сохраняла физиологическую структуру с четким делением на центральную и периферическую зоны. Фолликулы в ней были разной величины и имели овальную и удлинённую форму. Коллоид фолликулов щитовидной железы подопытных животных был умеренной плотности, часто имел «пенистый» характер из-за наличия многочисленных резорбцированных вакуолей. Тиреоциты подопытных крыс имели кубическую и призматическую форму. Выявлено, что в щитовидной железе крыс, находившихся на интервальном голодании, уменьшаются размеры фолликулов и коллоида, снижается внутренний диаметр фолликулов, увеличивается высота тиреоцитов, возрастает фолликулярно-коллоидный индекс, снижается индекс накопления коллоида, возрастает количество резорбцированных вакуолей в коллоиде фолликулов и количество интерфолликулярных островков. В железе этих животных выявлено уменьшение относительной площади стромы и стромально-паренхиматозного индекса, а также снижение ширины прослоек междольевой, междольковой и междолликулярной соединительной ткани. **Вывод.** Влияние интервального голодания сопровождается появлением морфологических признаков активации синтетической активности щитовид-

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, 01024, Україна.
E-mail: biolag@ukr.net

Оригінальні дослідження

ной железы у взрослых крыс. Полученные данные могут представлять интерес для практической медицины при решении вопроса о назначении интервального голодания людям с пониженной функцией щитовидной железы.

Ключевые слова: интервальное голодание, щитовидная железа.

В наше время интервальное голодание (ИГ) приобрело широкую популярность среди немедикаментозных методов профилактики и лечения различных патологий организма. Доказано, что ИГ способно продлевать жизнь лабораторных животных, что сопровождается повышением эффективности функционирования молекулярных и клеточных систем и увеличением адаптивных возможностей организма по сравнению с питанием *ad libitum* [1, 2]. В основе положительного эффекта ИГ лежит аутолиз нежизнеспособных клеточных структур, активное освобождение от конечных продуктов обмена веществ, эндотоксинов, включая метаболиты лекарств, чужеродных антигенов, изменения состояния рецепторов клеток, повышение активности факторов неспецифической резистентности при одновременной стимуляции процессов регенерации [3-5]. ИГ оказывает корректирующее влияние на измененные показатели гомеостаза и является модулятором, который устраняет структурную и функциональную патологию тканей и органов путем интенсификации метаболизма в пределах физиологической нормы. Все это дает основания использовать его в лечении и профилактике заболеваний [6].

Однако, несмотря на хорошо изученный эффект ИГ на организм, литературные данные относительно его влияния на функциональную активность и, особенно, на морфологические изменения в щитовидной железе (ЩЖ) единичны. А имеющиеся сведения о влиянии ИГ на морфо-функциональное состояние ЩЖ часто противоречивы, что не позволяет сделать однозначных выводов относительно характера его воздействия на активность железы. До последнего времени главное внимание исследователей было сосредоточено на исследовании изменений продукции тиреоидных гормонов и их содержания в крови под воздействием ИГ [7-9]. Литературных данных о том, как изменяется гистологическая структура ЩЖ при

ИГ, нами не обнаружено, что подтверждает актуальность проведения исследований в данном направлении.

Цель работы — исследовать морфологические изменения ЩЖ взрослых крыс после воздействия интервального голодания.

Материал и методы

Исследование проведено на 24 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 15 месяцев. Животные находились в унифицированных условиях, на стандартном рационе. Крыс разделили на 2 группы (по 12 животных в каждой): I — контрольные животные, II — подопытные крысы, которые подвергались интервальному голоданию, а именно: 1 день полное голодание / 2 дня стандартный виварийный рацион. Доступ к воде был свободным. Продолжительность эксперимента составляла 28 суток. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. Работу с крысами проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотра 1983 года, а также согласно «Правил выполнения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных МЗ Украины.

Из центральных участков ткани ЩЖ изготавливали гистологические препараты по стандартной методике: фиксировали в жидкости Буэна, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (от 70° до 96°) и диоксане. Полученные образцы заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм изготавливали на санном микротоме, окрашивали гематоксилином Бемера и эозином. Для визуализации элементов соединительной ткани применяли методы двух- и трехцветной окраски по Ван-Гизону и Массону [10]. С использованием цифровой камеры микропрепараты фотографировали на микроскопе «Nicon» (Япония). Морфометрию осуществляли с помощью компьютерной программы «Image J».

На гистологических срезах ЩЖ измеряли площадь поперечного сечения фолликулов, коллоида и фолликулярного эпителия; внешний и внутренний диаметры фолликулов; высоту фолликулярного эпителия. Подсчитывали среднее количество тиреоцитов в фолликулах. Определяли фолликулярно-коллоидный индекс и индекс накопления коллоида. С использованием метода наложения точечных морфометрических сеток вычисляли относительную площадь соединительной ткани, паренхимы железы, определяли стромально-паренхиматозный индекс (отношение относительной площади стромы к относительной площади паренхимы железы). Измеряли ширину прослоек междольевой, междольковой и междольковой соединительной ткани [11, 12].

Статистическую обработку осуществляли методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Нормальность распределения цифровых массивов проверяли, используя критерий Пирсона. Для оценки коэффициента различий достоверности разницы между контрольной и подопытной группой использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Щитовидная железа крыс после влияния ИГ сохраняла нормальную структуру с четким деле-

нием на центральную и периферическую зоны. Фолликулы ЩЖ были разной величины и имели овальную и удлинненную форму. Фолликулы мелкого и среднего размера локализовались преимущественно в центральной части железы, а большого размера — по периферии. Коллоид фолликулов ЩЖ интактных животных был умеренной плотности и содержал небольшое количество резорбированных вакуолей. Коллоид фолликулов ЩЖ подопытных животных был умеренной плотности, часто имел «пенистый» характер из-за наличия многочисленных резорбированных вакуолей (рис.).

У крыс, находившихся на ИГ, выявлена тенденция к увеличению относительной площади паренхимы ЩЖ на 8% по сравнению с контролем. Площадь поперечного сечения фолликулов и коллоида ЩЖ у подопытных крыс были меньше на 10% и 18% ($p < 0,05$) соответственно, чем в контроле. Это может свидетельствовать о повышении активности железы и, в первую очередь, об активации высвобождения гормонов в кровеносное русло [11]. Внутренний диаметр фолликулов животных, подвергавшихся воздействию ИГ, также был достоверно меньшим на 15% по сравнению с контролем. Тиреоциты подопытных крыс часто имели призматическую форму, а высота их была на 11% большей, чем в контроле (табл.), что также свидетельствует об активной резорбции тиреоглобулина и секреции гормонов в кровеносное русло [13].

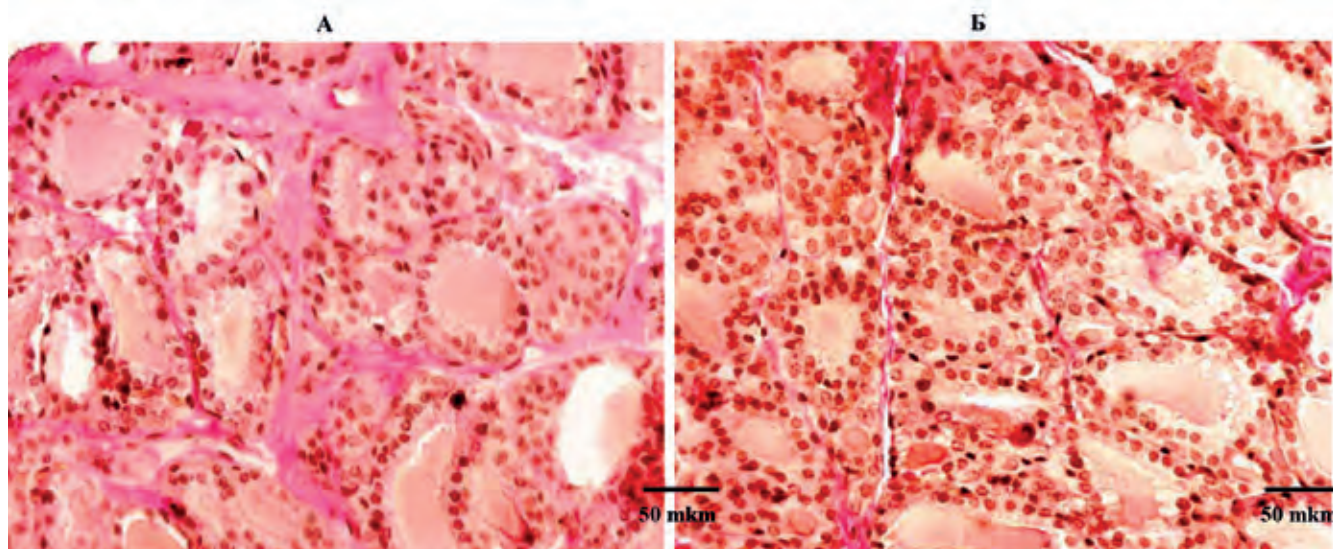


Рис. Микрофотография среза щитовидной железы контрольного животного (А) и крысы после воздействия интервального голодания (Б): окрашивание по Ван-Гизону, $\times 400$.

Оригінальні дослідження

Фолликулярно-коллоидный индекс (отношение площади поперечного сечения фолликулярного эпителия к площади коллоида) в ЩЖ подопытных крыс был достоверно больше на 16% по сравнению с контролем. В то же время индекс накопления коллоида (отношение внутреннего диаметра фолликула к двойной высоте фолликулярного эпителия), наоборот, был достоверно меньше на 23% (табл.). Такие изменения данных показателей свидетельствуют об усилении секреции тиреоидных гормонов в кровеносное русло [11].

У крыс, находившихся на ИГ, выявлена тенденция к увеличению количества интерфолликулярных островков, что можно рассматривать как признак активации процессов фолликулогенеза (регенерации ЩЖ). Установлено, что интерфолликулярные островки содержат малодифференцированные клетки, которые могут быть источником для формирования новых фолликулов [14].

У подопытных крыс выявлены существенные изменения в строме ЩЖ. Так, у них наблюдали достоверное уменьшение относительной площади стромы и стромально-паренхиматозного индекса на 16% и 22% соот-

Таблица. Морфометрические показатели щитовидной железы (n=12, M±m)

Показатель	Контроль	Опыт
Паренхима		
Относительная площадь, %	68,4±1,5	73,6±1,5
Площадь, мкм ²		
фолликула	2915±72	2621±70
коллоида	1247±75	1027±47*
фолликулярного эпителия	1668±60	1524±54
Диаметр фолликула, мкм		
внешний	57,0±1,2	54,1±1,8
внутренний	35,9±1,6	30,6±1,1*
Высота тиреоцитов, мкм	10,6±0,4	11,8±0,5
Фолликулярно-коллоидный индекс	1,34±0,05	1,55±0,04*
Индекс накопления коллоида	1,69±0,09	1,30±0,05*
Количество тиреоцитов в фолликуле, шт.	23,9±0,5	22,1±0,8
Соединительная ткань		
Относительная площадь, %	31,6±1,5	26,4±1,2*
Стромально-паренхиматозный индекс	0,46±0,04	0,36±0,03*
Ширина прослоек соединительной ткани, мкм		
междолевой	24,5±0,9	21,5±0,8*
междольковой	10,8±0,4	9,2±0,3*
межфолликулярной	2,3±0,1	1,38±0,1*

Примечание: * — достоверная разница с контролем ($p < 0,05$).

ветственно по сравнению с контролем. Также у животных после воздействия ИГ выявили снижение ширины прослоек междолевой (на 12%), междольковой (на 15%) и межфолликулярной (на 40%) соединительной ткани (табл.). Уменьшение относительной площади стромы и, соответственно, увеличение относительной доли паренхиматозных элементов в железе может рассматриваться как один из признаков активации ее функции и повышения регенеративных возможностей. Очевидно, что уменьшение ширины прослоек и массы соединительной ткани ЩЖ в целом улучшает межфолликулярный обмен веществ и проникновение гормонов в кровь [15].

Литературных данных относительно влияния ИГ на ЩЖ мало, а имеющиеся результаты имеют неоднозначный характер. Преимущественно исследовали концентрацию тиреоидных гормонов в крови людей или животных, которые получали сниженный по калорийности рацион. Выявлено, что ограничение питания по-разному влияет на концентрацию тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс. Так, у животных, получавших сниженный рацион, заметили, что концентрация тироксина (T_4) в сыворотке крови не изменялась, концентрация трийодтиронина (T_3) снижалась, а обратного (реверсивного) T_3 , наоборот, увеличивалась [7]. Другие ученые обнаружили снижение всех гормонов ЩЖ в крови после воздействия ограниченного питания [8, 16-18]. В то же время некоторые исследователи наблюдали, что после воздействия месячной низкокалорийной диеты содержание T_3 и T_4 в крови существенно возрастает, а концентрация тиреотропного гормона, наоборот, снижается [9]. Неоднозначность результатов может быть связана с использованием в экспериментах различных режимов ограничения питания, животных или людей разного возраста, разной продолжительностью опытов.

Выводы

1. 28-суточное воздействие интервального голодания (1 день полное голодание / 2 дня стандартный рацион) на взрослых крыс приводит к появлению морфологических признаков повышения функциональной активности щитовидной железы. На это

указывает уменьшение размеров фолликулов и коллоида, снижение внутреннего диаметра фолликулов, увеличение высоты тиреоцитов, рост фолликулярно-коллоидного индекса, снижение индекса накопления коллоида, наличие многочисленных резорбированных вакуолей в коллоиде фолликулов, увеличение численности интерфолликулярных островков, уменьшение относительной площади стромы в железе.

2. Эти данные могут иметь не только теоретическое значение, но и представлять определенный практический интерес при использовании интервального голодания для повышения функции щитовидной железы.

Список использованной литературы

1. Падалко ВИ, Леонова ИС, Козлова ЕВ. Влияние калорийно ограниченной диеты на продолжительность жизни и некоторые показатели биологического возраста *Drosophila melanogaster*. Пробл. старения и долголетия. 2009; 18(1):64-71. (Padalko VI, Leonova IS, Kozlova EV. The effect of a calorie restricted diet on life expectancy and some indicators of biological age of *Drosophila melanogaster*. Probl. aging and longevity. 2009; 18(1):64-71).
2. Mitchell SJ, Bernier M, Mattison JA, Aon MA, Kaiser TA, Anson RM, et al. Daily fasting improves health and survival in male mice independent of diet composition and calories. *Cell Metab*. 2019 Jan 8; 29(1):221-8, doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.011, Epub 2018 Sep 6.
3. Березовський ВЯ, Янко РВ, Літовка ІГ. Вплив аліментарної депривації на фізіологічну регенерацію паренхіми печінки молодих і дорослих щурів. Фізіол. Журн. 2008; 54(6):66-71. (Berezovskiy VYa, Yanko RV, Litovka IG. Effect of alimentary deprivation on physiological regeneration of the liver parenchyma in young and mature rats. *Fiziol Zh*. 2008; 54(6):66-71).
4. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014 Feb 4; 19(2):181-92, doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.
5. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J. Nutr. Biochem*. 2005; 16(3):129-37.
6. Mattson MP, Allison DB, Fontana L, Harvie M, Longo VD, Malaisse WJ, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Nov 25; 111(47):16647-53, doi: 10.1073/pnas.1413965111, Epub 2014 Nov 17.
7. Moreira-Andres MN, Black EG, Ramsden DB, Hoffenberg R. The effect of calorie restriction on serum thyroid hormone binding proteins and free hormone in obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980; 12(3):249-55.
8. Herlihy JT, Stacy C, Bertrand HA. Long-term food restriction depresses serum thyroid hormone concentrations in therat. *Mech Ageing Dev*. 1990; 53:9-16.
9. Sultan S, Rashed L. Effect of low calorie diet and exercise on thyroid hormones and leptin levels, *Med, J, Cairo Univ*. 2009; 77(1):33-39.
10. Данилов РК. Руководство по гистологии, Том II, Санкт-Петербург: СпецЛит, 2011. (Danilov RK, Guide to histology, Volume II, St, Petersburg: SpecLith, 2011).
11. Никишин ДВ. Морфология и методы исследования щитовидной железы: методические рекомендации. Пенза: Инф. — изд. центр ПГУ, 2008. (Nikishin DV. Morphology and methods of thyroid research: methodical recommendations. Penza: Inf, of publ, center PGU, 2008).
12. Янко РВ. Вплив метіоніну на морфологічні зміни щитоподібної залози щурів. *Ендокринологія*. 2019; 24(1):41-5. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.41. (Yanko RV. The effect of methionine on the morphological changes of the thyroid gland of rats. *Endokrynologia*. 2019; 24(1):41-5).
13. Юлдашева ФЗ, Юлдашев АЮ, Исмаилов СИ, Рашитов ММ. Ультраструктурная характеристика тиреоцитов при гипо- и гиперфункции щитовидной железы. *Клиническая тиреология*. 2011; 35(3):132-5. (Yuldasheva FZ, Yuldashev AYU, Ismailov SI, Rashitov MM. Ultrastructural description of thyrocytes in thyroid hypo- and hyperactivity. *Clinical Thyroidology*. 2011; 35(3):132-5).
14. Aleshin BV, Brindak OI, Mamina VV. Correlations between the functional activity and proliferation of the thyroid parenchyma. The proliferative forms of the parenchyma of the thyroid. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1987 Nov-Dec; 33(6):67-72.
15. Ludwig KS. Structure of the thyroid gland; I. Structure of connective tissue. *Acta Anat (Basel)*. 1952; 15(3):300-8.
16. Lachowicz K, Fuerstenberg E, Pałkowska E, Stachoń M, Gajewska D, Myszkowska-Ryciak J, et al. The effects of caloric restriction and age on thyroid hormone signalling in the heart of rats. *Journal of Animal and Feed Sciences*. 2014; 23:97-104.
17. Roth GS, Handy AM, Mattison JA, Tilmont EM, Ingram DK, Lane MA. Effects of dietary caloric restriction and aging on thyroid hormones of rhesus monkeys. *Horm Metab Res*. 2002; 34:378-82.
18. Weiss EP, Villareal DT, Racette SB, Steger-May K, Premachandra BN, Klein S, et al. Caloric restriction but not exercise-induced reductions in fat mass decrease plasma triiodothyronine concentrations: a randomized controlled trial. *Rejuvenation research*. 2008; 11(3):605-9, doi:10.1089/rej.2007.0622.

(Надійшла до редакції 20.02.2020 р.)

Морфологічні зміни щитоподібної залози щурів після інтервального голодування

Р.В. Янко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Резюме. Літературні дані щодо впливу інтервального голодування на функціональну активність і, надто, на морфологічні зміни в щитоподібній залозі обмежено. А наявні відомості про його вплив на морфо-функціональний стан щитоподібної залози часто є суперечливими. **Мета роботи** — дослідити морфологічні зміни щитоподібної залози дорослих щурів після впливу інтервального голодування. **Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 24 щурах-самцях лінії Wistar віком 15 місяців. Дослідних щурів піддавали інтервальному голодуванню (1 день цілковите голодування / 2 дні стандартний раціон). Доступ до води був вільним. Тривалість експерименту становила 28 діб. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом. Роботу зі щурами проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації. З тканини щитоподібної залози виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. З мікропрепаратів залози робили фотознімки за допомогою цифрової камери. Морфометрію залози здійснювали на цифрових зображеннях за допомогою комп'ютерної програми «Image J». **Результати.** Щитоподібна залоза щурів після впливу інтервального голодування зберігала фізіологічну структуру з чітким розподілом на центральну та периферичну зони. Фолікули в ній були різної величини та мали овальну й видовжену форму. Колоїд фолікулів щитоподібної залози до-

Оригінальні дослідження

слідних тварин був помірної щільності, часто мав «пінистий» характер через наявність численних резорбованих вакуолей. Тиреоцити дослідних щурів мали кубічну та призматичну форму. Виявлено, що в щитоподібній залозі дорослих щурів, які перебували на інтервальному голодуванні, зменшуються розміри фолікулів та колоїду, знижується внутрішній діаметр фолікулів, збільшується висота тиреоцитів, зростає фолікулярно-колоїдний індекс, знижується індекс накопичення колоїду, зростає кількість резорбованих вакуолей у колоїді фолікулів і кількість інтерфолікулярних острівців. У залозі цих тварин виявлено зменшення відносної площі строми та стромально-паренхіматозного індексу, а також зниження ширини прошарків міжчасткової, міжчасточкової та міжфолікулярної сполучної тканини. **Висновки.** Вплив інтервального голодування супроводжується появою морфологічних ознак активації синтетичної активності щитоподібної залози в дорослих щурів. Отримані дані можуть представляти інтерес для практичної медицини у вирішенні питання про призначення інтервального голодування людям зі зниженою функцією щитоподібної залози.

Ключові слова: інтервальне голодування, щитоподібна залоза.

Morphological changes in the thyroid gland of rats after interval fasting

R.V. Yanko

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, Nat. Acad. Sci. of Ukraine

Abstract. Literature data on the effect of interval fasting on functional activity and, especially, on morphological changes in the thyroid gland are sporadic. And the available information about its effect on the morphological and functional state of the thyroid gland is often contradictory. **The aim of the work** — to study the morphological changes in the thyroid

gland of adult rats after exposure to interval fasting. **Material and methods.** The study was conducted on 24 male Wistar rats at the age of 15 months. The experimental rats underwent interval fasting (1 day complete fasting / 2 days standard diet). Access to water was free. Duration of experiment was 28 days. Rats were decapitated under mild ether anesthesia. Work with animals was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. From thyroid tissue preparations were made according to standard histological methods. Micrographs of the gland were taken with a digital camera. Gland morphometry was performed on digital images using a computer program Image J. **Results.** The thyroid gland of rats, after the influence of interval fasting, retained the physiological structure, with a clear division into the central and peripheral zones. The follicles in it were of different sizes and had an oval and elongated shape. The colloid of the thyroid follicles of the experimental animals was of moderate density, often had a «foamy» character due to the presence of resorption vacuoles. The thyroid cells of experimental rats had a cubic and prismatic shape. It was found that in the thyroid gland of adult rats, after influence the interval fasting, decreased the size of the follicles and colloid, the inner diameter of the follicles, increased the thyroid cell height, the follicular-colloid index and decreased the colloid accumulation index, increased the number of resorption vacuoles in the colloid of follicles and the amount of interfollicular islets. In the glands of these animals were revealed a decreased in the relative area of the stroma and stromal-parenchymal index, as well as a decreased in the width of the interlobar, interlobular, and interfollicular connective tissue. **Conclusion.** The effect of interval fasting has morphological signs of activation of the thyroid gland synthetic activity in adult rats. The data obtained may be of interest for practical medicine in deciding on the appointment of interval fasting to people with reduced thyroid function.

Keywords: interval fasting, thyroid gland.

Механізми дії метформіну за діабету та пов'язаних із діабетом патологій

Л.К. Соколова,
В.М. Пушкар'єв,
О.І. Ковзун

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

Резюме. Метформін (МФ) — основний пероральний препарат, який використовується в клініці для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) понад 60 років. Предіабет — метаболічний стан, що характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією β -клітин, що збільшує ризик ЦД2. Отримані дані підтверджують роль МФ у запобіганні ЦД2 в людей із предіабетом. Його ефективність для затримки або запобігання виникненню діабету доведено у великих, добре обгрунтованих і спланованих рандомізованих дослідженнях. За діабету МФ знижує гіперглікемію, пригнічуючи глюконеогенез у печінці через активацію шляху LKB/AMPK, а також підвищує чутливість до інсуліну — ефект, що посилює опосередковану інсуліном супресію продукції глюкози в печінці й утилізацію глюкози в скелетних м'язах. Дію МФ пов'язано з руйнуванням мітохондріального комплексу I і зменшенням продукції АТР, посиленням автофагії та іншими механізмами. Отримані дані надійно свідчать про зв'язок ЦД із порушеннями когнітивних здібностей людини. За діабету відбуваються структурні та функціональні зміни в нервовій системі та її кровоносних судинах. ЦД прискорює розвиток хвороби Альцгеймера, стимулюючи утворення сенильних бляшок і нейрофібрилярних клубочків. Хворі на діабет, які приймають МФ, меншою мірою схильні до когнітивних розладів. МФ запобігає апоптозу в первинних нейронах, ефективно посилює споживання глюкози в інсулінорезистентних клітинах. Нейропротекторні ефекти МФ, мабуть, пов'язано з його цукрознижуючими, антиоксидантними й антиапоптотичними властивостями. Відомо, що хворі на ЦД характеризуються підвищеним ризиком канцерогенезу, а в разі захворювання на рак їхня здатність до виживання є нижчою, ніж у недіабетичних пацієнтів. Антидіабетична терапія гальмує клітинний ріст, проліферацію та метаболізм і, як наслідок, впливає на потенціал онкогенезу. Гіперінсулінемія та гіперглікемія є добре встановленими чинниками ризику канцерогенезу, тому зниження їх рівня є важливим моментом у запобіганні злоякісній трансформації клітин. МФ має протипухлинні властивості та може пригнічувати онкогенез за допомогою системних і клітинних механізмів. Цей препарат справляє пряму, спрямовану на ракові клітини, та непряму дію, впливаючи на системну інсулінемію та глікемію.

Ключові слова: метформін, предіабет, діабет, ожиріння, когнітивна дисфункція, канцерогенез.

Метформін (МФ), гідрохлорид 1,1-диметилбігуанід — основний пероральний препарат, який використовується в клініці для

лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) понад 60 років, і показано, що він безпечний навіть за тривалого застосування. Завдяки його ефективності та доступній ціні МФ приймають понад 150 мільйонів людей щорічно. МФ знижує гіперглікемію за рахунок

* 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

©Л.К. Соколова, В.М. Пушкар'єв, О.І. Ковзун

Огляди

пригнічення глюконеогенезу в печінці поряд із посиленням трансдукції сигналів інсуліну (Ins). Проте механізм його дії залишається недостатньо вивченим, надто щодо участі тонких сигнальних механізмів в ефектах МФ [1].

Предіабет

Предіабет — це метаболічний стан, що характеризується резистентністю до інсуліну (IP) і первинною або вторинною дисфункцією β -клітин, що збільшує ризик ЦД2 [2]. Американська діабетична асоціація визначає предіабет як порушення толерантності до глюкози (IGT) або порушення рівня глюкози в крові натще (IFG), або і те, й інше [3]. Вважається, що високо-нормальний рівень HbA1c також є переддіабетичним станом [4]. Чинники ризику предіабету включають: родинний діабет, надмірну масу тіла (надто абдомінальне ожиріння), вік понад 45 років, гестаційний діабет, надмірну масу тіла в дітей, гіпертонію та фізичну бездіяльність, належність до певних етнічних груп. Рівень глюкози понад норму, але нижчий від діагностичного порогу діабету, пов'язано з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті [2]. Отже, гальмування прогресії від IGT до ЦД2 є важливою стратегією підтримки здоров'я.

Рандомізовані дослідження показали, що МФ є найефективнішим пероральним гіпоглікемічним засобом для зниження частоти ССЗ і смертності в пацієнтів із ЦД і вважається препаратом першої лінії. У результаті метаналізу ефектів МФ в осіб із ризиком ЦД дійшли висновку, що лікування МФ приводить до значного гальмування розвитку ЦД2 [2].

Поширеність як ЦД2, так і предіабету останніми роками швидко зростає. Висока поширеність предіабету підживлює розвиток глобальної пандемії діабету, отже оптимізація лікування діабету є світовим клінічним пріоритетом. Люди з комбінацією IFG та IGT мають підвищений ризик розвитку діабету порівняно з особами, які мають лише один із цих станів. Навіть помірне, але тривале підвищення рівня глюкози в плазмі крові, яке відповідає IFG або IGT, пов'язано з пошкодженням судинної системи. Предіабетична дисглікемія також збільшує ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій (таких, як інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинна

смерть). Крім того, як і IP, предіабет часто співіснує з іншими серцево-судинними чинниками ризику, пов'язаними з метаболічним синдромом, такими як підвищення артеріального тиску та дисліпідемія. Резистентність до інсуліну, яка виявляється рано в патогенезі дисглікемії і, ймовірно, присутня в більшості осіб із предіабетом, сама по собі є важливим прогностичним показником підвищеного ризику розвитку діабету або ССЗ. Гальмування прогресуючої резистентності до інсуліну та дисфункції β -клітин, пов'язаних із дисглікемією, є ключовим чинником запобігання або затримки перетворення предіабету на клінічний ЦД2 [4, 5].

МФ діє, насамперед, посилюючи дію інсуліну в печінці та зменшуючи швидкість продукції глюкози. Поліпшення дії інсуліну в скелетних м'язах також сприяє терапевтичній дії МФ, призводячи до посилення утилізації глюкози. Разом ці ефекти знижують рівень глюкози в крові в умовах гіперглікемії, водночас не індукуючи гіпоглікемію. МФ XR нормалізував IFG приблизно у двох п'ятих осіб із діабетом. Посилення анаеробного метаболізму в стінці кишечника також, ймовірно, є клінічно значущим антигіперглікемічним механізмом дії МФ [4, 5]. Показано також, що МФ підвищує рівень циркулюючої глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) за рахунок збільшення секреції самого GLP-1 та/або зменшення активності дипептидилпептидази-4 (DPP4), ферменту, що головним чином відповідає за інактивацію GLP-1 у тканинах і кровообігу. МФ може також індукувати апрегуляцію експресії рецепторів GLP-1 на поверхні β -клітин підшлункової залози. Оскільки GLP-1 посилює глюкозозалежне вивільнення інсуліну з підшлункової залози, цей механізм може забезпечити помірну підтримку функції β -клітини. Також постулюється вплив МФ на мікробіом кишечника [6]. Лікування МФ нормалізує метаболізм глікогену та пригнічує як синтез глікогену, так і фосфорилювання, що може сприяти його профілактичному впливу на виникнення ЦД2 [7].

Механізм дії метформіну, напевно, пов'язаний із пригніченням мітохондріального дихання на рівні комплексу I дихального ланцюга. Внаслідок зсуву клітинного енергетичного балансу зростає активність AMP-кінази, яка

сприяє дії інсуліну та знижує глюконеогенез у печінці. Збільшення рівня цАМФ у циркуляції також протидіє гіперглікемічній дії глюкагону. МФ потрапляє в клітини за допомогою транспортера органічних катіонів 1 (ОСТ1), і поліморфізм цього транспортера впливає на ефективність дії МФ у пацієнтів із ЦД2 [5].

МФ був першим протидіабетичним препаратом, який поліпшував серцево-судинний прогноз. Спостерігалось клінічно вірогідне зниження ризику виникнення цілої низки несприятливих наслідків стандартного лікування, що ґрунтувалося на дієті, включаючи загальну смертність, спричинену діабетом смертність і смертність від інфаркту міокарда, яке було більшим, ніж очікували, внаслідок поліпшення контролю рівня глюкози в крові. Тривале лікування МФ знижувало рівень циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції, що відповідало захисному впливу на судинну систему, оскільки ендотеліальна дисфункція є початковою стадією атеросклерозу [8]. Запропоновано численні механізми, що пояснюють захисну дію МФ щодо судинної системи, включаючи поліпшений гемостаз (знижений потенціал атеротромботичної хвороби), гальмування запальних процесів в ендотелії судин, пригнічення окислювального стресу та утворення кінцевих продуктів глікування, поліпшення мікроциркуляції та модифікація клітинних процесів, що відбуваються під час атерогенезу [5].

Результати американської програми профілактики діабету (U.S. Diabetes Prevention Program) свідчать, що як зміни способу життя (що включає збільшення фізичних навантажень і втрату ваги), так і антигіперглікемічний препарат МФ затримують перехід від предіабету до ЦД2 [9, 10].

Загальну концентрацію проінсуліну, а також співвідношення проінсулін/інсулін і проінсулін/С-пептид підвищено в дорослих із предіабетом. Крім того, гіперпроінсулінемію пов'язано з розвитком і тяжкістю перебігу ЦД2, і вона може слугувати зв'язком між порушенням контролем глікемії та ССЗ. Концентрація проінсуліну, що циркулює, знижується після змін способу життя або лікування МФ [9]. Проінсулін натще значно знижувався лише після тренувань із фізичними вправами в поєднанні з метформіном. Зниження після

застосування лише МФ було близьким до такого після комбінованої терапії. Крім того, показники кліренсу інсуліну в стаціонарному стані під час гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту також були значно вищими після 12 тижнів лікування МФ із фізичними вправами або без них. Відсутність зв'язку між змінами кліренсу проінсуліну й інсуліну та змінами чутливості до інсуліну та кількості інсуліну натще дозволяє припустити, що МФ і фізичні вправи різним чином впливають на взаємозв'язок між потребою в інсуліні (тканнна чутливість) і його постачанням (продукцією та секрецією). Єдиною групою, яка виявила статистично значне зниження проінсуліну, була група МФ + фізичні вправи, яка також відзначалась вірогідним зниженням концентрації глюкози натще. На додаток до пригнічення печінкового глюконеогенезу МФ може також впливати на сигнальні шляхи β -клітин, і цілком можливо, що МФ справляє прямий вплив на утворення інсуліну в людини [11]. Хоча лише фізичні вправи та МФ значно знижували концентрацію проінсуліну, картина змін у групах, що лікувалися лише МФ говорить, що останній може діяти безпосередньо на β -клітини, знижуючи продукцію інсуліну. Ця гіпотеза підтверджується даними, отриманими на ізольованих β -клітинах підшлункової залози, в яких МФ змінював внутрішньоклітинний процесинг інсуліну за допомогою механізму, пов'язаного з АМРК [12]. Можливо також, що МФ безпосередньо впливає на кліренс інсуліну в печінці та нирках через регуляцію ключових ферментів і функцій, що беруть участь у деградації інсуліну, тоді як фізичні вправи справляють мінімальний вплив на процес деградації. Поточні дослідження свідчать, що МФ може змінювати продукцію та кліренс інсуліну без необхідності зміни чутливості до інсуліну. Якщо це підтвердиться, можливі важливі клінічні наслідки. Наприклад, одним із шляхів для поліпшення чутливості до інсуліну є зменшення гіперінсулінемії та створення умов для «відпочинку» підшлункової залози задля збереження функції β -клітин [10].

Недавні дослідження показали, що участь АМРК-незалежних шляхів може пояснити деякі корисні метаболічні ефекти МФ, а також небажані побічні ефекти. Такі шляхи включають

Огляди

індукцію мітохондріального стресу, гальмування мітохондріальних шатлів, зміни мікробіоти кишечника, пригнічення сигналіngu глюкагону, активацію автофагії, послаблення запальних процесів, індукцію рецепторів інкретинів і зменшення стресу ендоплазматичного ретикулу. Ці дослідження розширили наше розуміння механізмів дії антидіабетичних засобів, а також патогенезу самого діабету. Їх результати можуть допомогти виявити нові мішені та шляхи лікування діабету та метаболічного синдрому, а також можуть мати широке значення для інших захворювань, крім діабету [13].

Широка доказова база, отримана внаслідок клінічних випробувань, і попередній клінічний досвід підтверджують ефективність та безпеку МФ для профілактики ЦД2, а також окреслюють коло осіб, для яких МФ буде найбільш ефективним. Поточні дані підтверджують роль МФ в запобіганні діабету на додаток до змін способу життя в людей із предіабетом. Доведено, що зміни стилю життя, спрямовані на індукцію схуднення, фармакологічні методи лікування (метформін, тіазолідиндіони, акарбоза, базальний інсулін і препарати для схуднення) та бариатрична хірургія знижують ризик прогресування ЦД2 у предіабетичних пацієнтів. Проте пацієнтам важко підтримувати здоровий спосіб життя, і втрачена вага, як правило, з часом відновлюється. МФ посилює дію інсуліну в печінці та скелетних м'язах, а його ефективність для затримки або запобігання виникненню ЦД2 доведено у великих, добре обґрунтованих і спланованих рандомізованих дослідженнях, таких як Програма профілактики діабету (Diabetes Prevention Program) та інших [14, 15].

Діабет 2-го типу

Збільшення продукування глюкози печінкою є основною причиною гіперглікемії навіть у хворих на ЦД2. Загальновідомо, що дію МФ в основному пов'язано з пригніченням утворення глюкози в печінці за допомогою активації шляху LKB/AMPK [16]. МФ не активує LKB1 або AMPK безпосередньо, оскільки препарат не впливає на фосфорилування AMPK у безклітинній системі, та не впливає на ферментативну активність AMPK [17], але здатний посилити активність AMPK шляхом стимуляції фосфорилування α -субодиниці по залишку Thr172. Оскільки

LKB1 є конститутивно активною кіназою, МФ впливає на формування функціонального гетеротримерного комплексу AMPK, посилюючи фосфорилування α -субодиниці. Отримані дані підтверджують зв'язування МФ із субодиницями AMPK, що приводить до прискорення збирання гетеротримерного комплексу AMPK, а також до алостеричних змін, які роблять його доступнішим для фосфорилування кіназою LKB1 по залишку Thr172. Формування комплексу AMPK також перешкоджає дефосфорилуванню Thr172 α -субодиниці фосфатазою PP2C [17].

Комплекс І дихального ланцюга мітохондрій (NADH-убіхінон-оксидоредуктаза) є першим вбудованим у мембрану супермолекулярним комплексом у ланцюзі перенесення електронів. Комплекс І також передає чотири протони з матриці в міжмембранний простір, генеруючи високий електронний градієнт, який є джерелом енергії для синтезу АТР. Показано, що дію МФ пов'язано з руйнуванням мітохондріального комплексу І і зменшенням продукції АТР. Припускається, що зміна співвідношення AMP/АТР або ADP/АТР після пригнічення мітохондріального комплексу, у першу чергу відповідає за ефект МФ, і що це відбувається через AMPK-незалежні механізми. Також показано, що МФ підвищує рівень AMP шляхом пригнічення AMP-деамінази [18]. Крім того, підвищений рівень AMP після лікування МФ призводить до пригнічення аденілатциклази та зниження кількості cAMP, що веде до пригнічення сигнального шляху cAMP/PKA і, далі, глюконеогенезу [19]. Глюконеогенез — процес енергоємний, в якому для синтезу однієї молекули глюкози з лактату або пірувату необхідно 4 молекули АТР і 2 молекули GTP, зменшення кількості АТР у присутності МФ може знижувати рівень глюконеогенезу [18]. Є дані також, що МФ пригнічує синтез глюкози в печінці шляхом пригнічення ферментативної активності мітохондріальної гліцерин-3-фосфатдегідрогенази (mG3PDH), яка блокує транспорт NADH із цитоплазми в мітохондрії [11]. Гліцерофосфатний і малат-аспартатний човниковий механізм дозволяє цитоплазматичній відновленій формі NADH, що генерується внаслідок гліколізу, перейти в мітохондрії для продукції АТР і регенерації цитоплазматичного NAD⁺. Пригнічення

мітохондріального шаттла призводить до зростання цитозольного та зниження мітохондріального редокс-стану, що може погіршувати перетворення лактату лактатдегідрогеназою на піруват, а це, у свою чергу, призводить до зниження глюконеогенезу і накопичення лактату. Останній ефект іноді спостерігається в тварин і людей, які отримували МФ, і може бути причиною молочнокислого ацидозу — одного з побічних ефектів МФ. Глюконеогенез із гліцерину також може бути порушений, оскільки перетворення гліцерин-3-фосфату на дигідроксіацетонфосфат ферментом mG3PDH у мітохондріях пригнічується МФ. Можливо, це новий механізм дії МФ, який може пояснити його здатність пригнічувати глюконеогенез і виробляти лактат [1].

Хоча МФ знижує гіперглікемію головним чином за рахунок пригнічення глюконеогенезу в печінці, встановлено, що МФ також підвищує чутливість до Ins — ефект, що підсилює опосередковану Ins супресію продукції глюкози в печінці та утилізацію глюкози в скелетних м'язах [1].

МФ може викликати комплексну відповідь на стрес (ISR) шляхом індукції мітохондріального стресу. Так, МФ індукував експресію FGF21 через вісь PERK/eIF-2α/ATF4 у гепатоцитах, пов'язану з гальмуванням активності мітохондріального комплексу I. МФ-індуковані ISR і експресія FGF21 не залежать від AMPK. За гасіння мітохондріальних ROS послаблюється індукція FGF21, що підкреслює роль мітохондріального стресу або мітохондріальних ROS в індукції ростового чинника. Після терапії МФ протягом 6 місяців у пацієнтів із ЦД2 рівні FGF21 у сироватці збільшувалися, що свідчить про можливу участь чинника в поліпшенні метаболізму після введення хворим ліків [13].

Не виключено, що пригнічення МФ продукції глюкози в печінці відбувається частково через вісь кишечник-мозок-печінка. Гострий ефект МФ є AMPK-залежним і включає активацію в ентероцитах протеїнкіназою A GLP-1 [20]. За ожиріння та високожирової дієти (HFD) змінюється склад мікрофлори кишечника та суттєво збільшується концентрація LPS у крові. Крім того, навіть одноразове введення ліпідів гризунам або людині різко збільшує рівень LPS у сироватці. На мишачій

моделі LPS навіть у низьких дозах викликають подібні до HFD гіперглікемію натще і стійкість печінки до Ins. Ці дані свідчать, що LPS кишечника є критичним етіологічним чинником для розвитку IP. Нещодавно показано, що МФ модулює склад мікрофлори кишечника в мишей із HFD і у хворих на діабет, а також знижує рівень LPS у сироватці. Крім того, МФ може активувати AMPK у слизовій оболонці кишечника [20]. Раніше було показано, що HFD збільшує проникність кишечника для LPS, і AMPK грає важливу роль у підтримці цілісності кишкового бар'єра [21]. Отже, МФ-опосередкована активація AMPK, імовірно, обмежує вихід LPS із кишечника.

Печінка є основним органом, відповідальним за кліренс LPS. У клітинах печінки LPS зв'язуються з мультирецепторним комплексом, що складається з CD14, TLR4 і MD2 у ліпідних рафтах гепатоцитів та ініціює активацію IRAK і, згодом, сигнального каскаду NF-κB. Активація NF-κB провокує IP, а інактивація цього шляху захищає від розвитку IP, як показано на мишах із нокаутуванням (p50) NF-κB. Крім того, пригнічення шляху NF-κB поліпшувало чутливість до Ins на моделі db/db мишей [22]. Цікавим є той факт, що активація AMPK у присутності агоніста AICAR, як і МФ-опосередкована активація AMPK, пригнічує каскад NF-κB [23]. Отже, пригнічення шляху NF-κB через стимуляцію МФ активності AMPK приводить до поліпшення передачі сигналу Ins. LPS індукує експресію PTEN, а МФ може пригнічувати експресію цієї фосфатази в преадипоцитах 3T3. Цей ефект МФ залежить від AMPK — PTEN є її регулятором, і шлях AMPK/PTEN відіграє важливу роль у регуляції запальних процесів [24].

Інкретини — група гормонів шлунково-кишкового тракту, які збільшують секрецію Ins після приймання їжі та включають GLP-1 і шлунковий інгібуючий пептид (PYY). Інкретини було введено в клінічну практику для поліпшення глікемічного контролю без збільшення маси тіла. Ця терапія також позитивно впливає на масу та функцію β-клітин [13]. Зокрема, використання інкретину з МФ стало популярною терапевтичною комбінацією. Дослідження взаємозв'язку між механізмами дії МФ та інкретину [25] ґрунтувалося на даних, що свідчать про зростання рівня GLP-1

Огляди

у плазмі людей з ожирінням і хворих на ЦД2, які отримували МФ. Останній підвищує в плазмі рівень GLP-1, але не РYY, який локалізується разом із GLP-1 у L-клітинах кишечника. Підвищені рівні GLP-1 після лікування МФ не було пов'язано з гальмуванням (DPP4), яка руйнує інкретини, або з індукцією експресії генів проглюкагонових пептидів. В основі механізму збільшення рівня GLP-1 у відповідь на МФ припускають участь мускаринових рецепторів ацетилхоліну. Показано також пряму дію МФ на експресію GLP-1 у лінії L-клітин, опосередковану сигнальним каскадом Wnt [26]. Показано, що МФ підсилює експресію рецептора GLP-1 в острівцевих клітинах, яка залежала від PPAR α , але не від активації АМПК [25]. Ці результати є базисом для комбінованої терапії з використанням МФ та інкретинів або інгібіторів DPP4, які збільшують рівні інкретинів, адже індукція експресії рецептора GLP-1 метформіном може справляти синергетичний ефект з інкретинами, що вводяться.

МФ може посилювати автофагію, оскільки АМПК регулює цей процес шляхом прямого фосфорилування ULK1 (UNC-51-like kinase) і Beclin 1, що беруть участь в ініціації автофагії [27]. Автофагія є процесом внутрішньоклітинного перегруповування мембран з утворенням автофагосом зі здвоєними мембранами, що містять цитоплазматичні компоненти та органели, який прискорюється за нестачі поживних речовин. Автофагія має велике значення для постачання клітини нутрієнтами за дефіциту енергії, а також для функціонування мітохондрій та ЕР. Оскільки мітохондрії та ЕР відіграють дуже важливу роль у фізіології β -клітин і чутливості до Ins, автофагія справляє істотний вплив на метаболізм організму в цілому. Посилення автофагії поліпшує профіль обміну речовин за метаболічного стресу [26, 28], що може бути пов'язано з ослабленням низькорівневого запалення тканини, викликаного ожирінням. Захист панкреатичних β -клітин від ліпоапоптозу в присутності МФ пов'язано з активацією автофагії [29]. МФ прискорює утилізацію в β -клітинах накопичених внаслідок автофагії вакуолей. Також МФ підсилює автофагію в серцевій тканині, сприяючи дисоціації комплексу Bcl-2 / Beclin 1 шляхом активації АМПК у тваринних

моделях діабетичної кардіоміопатії [30]. Є дані також щодо послаблення жирової дистрофії печінки за допомогою МФ, шляхом активації автофагії через сигнальні шляхи SIRT1, а не АМПК [31]. Органели, які беруть участь в автофагії, включають не лише мітохондрії і ЕР, але й пероксисоми з лізосомами. Ліпідні краплі також можуть бути об'єктом автофагії (ліпофагія). Отже, прискорене видалення ліпідів шляхом ліпофагії може бути додатковим механізмом поліпшення обміну речовин і зменшення запалення тканин, пов'язаного з ожирінням [28].

Серед рецепторів вродженого імунітету NLRP3, член підродини NLRP, що входить у сімейство Nod-подібних рецепторів (NLR), відіграє вирішальну роль у запаленні тканин, пов'язаних із перевантаженням ліпідами й ожирінням. NLRP активує інфламасомний комплекс, який бере участь у дозріванні про-IL-1 β до IL-1 β . Потенційними ефекторами, які можуть активувати NLRP3 за метаболічних розладів, є ліпіди (FFA) і високий рівень глюкози. Показано, що МФ *in vitro* пригнічує продукцію IL-1 β у макрофагах хворих ЦД2 шляхом активації АМПК. Лікування МФ хворих на ЦД2 протягом 2 місяців також збільшувало активність АМПК і знижувало процесинг IL-1 β у макрофагах [32-34]. Хоча молекулярний механізм пригнічення інфламасом метформіном не з'ясовано, передбачається участь у ньому автофагії через активацію АМПК.

МФ також може впливати на ЕР-стрес, який відіграє важливу роль у розвитку ІР і недостатності β -клітин за ЦД2. Механізм впливу ЕР-стресу на β -клітини остаточно не з'ясовано. Показано, що тіоредоксин-взаємодіючий білок (TXNIP), індукований ЕР-стресом і гіперактивацією IRE-1 α (inositol-requiring enzyme), є найважливішим медіатором смерті β -клітин шляхом активації інфламасом. TXNIP є інгібітором та ендегенним партнером, що зв'язує тіоредоксин — повсюдно поширену оксидоредуктазу. Експресія TXNIP активується в острівцевих клітинах високою концентрацією глюкози, що призводить до активації NLRP3-інфламасом після дисоціації з тіоредоксином у присутності ROS. Отже, активація NLRP3 може визначати як ІР, так і загибель β -клітин. МФ знижує експресію TXNIP, ймовірно, шляхом активації АМПК, яка може пригнічувати

рекрутування транскрипційних чинників, таких як комплекс ChREBP (carbohydrate response element-binding protein): Mlx (Max-like protein X), до промотора TXNIP [35].

Попри доведені переваги МФ протипоказаний частині хворих ЦД2, в основному через побоювання з приводу зрідка виникаючих несприятливих наслідків лактатацидозу. Проте, незважаючи на думку, що підвищені концентрації МФ можуть привести до лактатацидозу, немає достатніх даних щодо того, який саме рівень накопичення препарату веде до гіперлактатемії. Фактично численні дослідження показують, що підвищений рівень циркулюючої молочної кислоти, що часто приписується МФ, може бути не пов'язаним із використанням препарату. По-перше, молочнокислий ацидоз виникає у пацієнтів із ЦД2 частіше, ніж у загальній популяції. Деякі дослідження показують, що підвищені рівні молочної кислоти спостерігаються як у пацієнтів, які приймають МФ, так і тих, кому приписані інші цукрознижувальні препарати [35]. По-друге, рівень МФ і рівень молочної кислоти не завжди корелюють, оскільки більші концентрації МФ не обов'язково пов'язано з тяжчим ступенем лактатацидозу. По-третє, рівень МФ не пов'язано зі смертністю хворих із лактатацидозом і, можливо, він лише відображає його першопричину (наприклад, гіпоксію, порушення гемодинаміки), яка є причиною сама по собі [36]. До того ж лактатацидоз може бути результатом широкого спектру різних умов, у тому числі сепсису, кардіогенного шоку, гіпокаліємії, тяжкої хвороби легенів і захворювань печінки [37].

Хоча МФ виводиться нирками, а його накопичення може призвести до лактатацидозу, наразі немає достатніх систематичних доказів на користь продовження практики відмови від МФ на підставі рівнів креатиніну. На сайті Адміністрації США з харчових продуктів і лікарських речовин (FDA) 2016 року з'явилася інформація про перегляд керівництва із застосування МФ, яке, як і щодо інших небрендових лікарських засобів, зазвичай залишається незмінним, незважаючи на нові дані та зміни в лікувальній практиці [38]. Сьогодні рекомендації FDA включають граничні показники швидкості клубочкової фільтрації (рСКФ), їх у цілому узгоджено з керівництвом

Національного інституту охорони здоров'я та якості медичної допомоги Великобританії та схвалено Канадською діабетичною асоціацією й Австралійською діабетичною спільнотою. Терапію МФ можна продовжувати (або розпочинати) за рСКФ <60 мл/хв на 1,73 м², але слід ретельно контролювати ниркову функцію (кожні 3-6 місяців). Дозу МФ слід переглянути та зменшити (наприклад, на 50% або до напівмаксимальної дози) у пацієнтів із рСКФ <45 мл/хв на 1,73 м², і ниркову функцію також слід ретельно контролювати (кожні 3 місяці). Проте починати приймання МФ пацієнтам із такими показниками не слід. Препарат слід відмінити, щойно рСКФ впаде до рівня <30 мл/хв на 1,73 м² [38].

Тепер відомо, що лактатацидоз, викликаний недостатнім кліренсом МФ нирками, є досить рідкісною подією й трапляється в середньому в 0,03 випадку на 1000 пацієнтів на рік [39]. Парадокс ситуації полягає ще й в тому, що більшість хворих на ЦД2 не доживали б до лактатацидозу, не приймаючи МФ.

Отже, ризик побічних ефектів МФ є досить низьким порівняно з множинними перевагами його використання.

Когнітивні порушення

МФ — бігуанід, рекомендований для лікування ЦД2 і найбільш широко використовуваний сенсibilізатор інсуліну проти периферичної резистентності до гормону. Він знижує гіперглікемію та гіперінсулінемію за рахунок ослаблення ІР. МФ в основному діє на печінку, знижуючи вихід глюкози. Вважається, що його ефект щодо сенсibilізації печінки та скелетних м'язів до інсуліну опосередковується АМРК [16, 40, 41].

Виявлено, що пацієнти із діабетом, які приймають МФ, меншою мірою виявляють когнітивну дисфункцію [42]. Ці результати узгоджуються з іншими, які показали, що ефект МФ пов'язано з поліпшеною когніцією в пацієнтів із ЦД2 [43]. Дослідження серед пацієнтів віком 50 років і більше показало, що використання МФ значно знижує ризик розвитку деменції [40]. Також є дані, що використання МФ асоціюється з ліпшою когнітивною функцією в пацієнтів із хворобою Хантінгтона [44].

Відомо, що МФ має нейропротекторні властивості, запобігаючи апоптозу в первинних нейронах. Він ефективно посилює

Огляди

утилізацію глюкози в інсулінорезистентних нейронах [45], а також нормалізує проліферацію та диференціювання нейроblastів у субгранулярній зоні зубчастої звивини гіпокампа в діабетичних щурів [46]. Дослідження кіндлінгу, викликаного пентилентетразолом, показало, що МФ пригнічує прогресування порушення, поліпшує когнітивні процеси та послаблює окислювальний стрес мозку [47]. Також на хронічній L-метіоніновій моделі ослаблення пам'яті він запобігав когнітивним порушенням, ймовірно, шляхом зниження окисного стресу в гіпокампі [48]. Показано, що МФ запобігає погіршенню просторової референтної пам'яті, пов'язаної з HFD, у щурів [49] — знижувалися рівень транскрипції нейротропного чинника мозку, чинника росту нервів, нейротрофіну-3 та експресія найважливішого чинника антиоксидантного механізму — Nrf2. У дослідженні, проведеному на мишах db/db — моделі спонтанного діабету з гіперінсулінемією, оцінювали ефекти МФ на когнітивні функції та виявили, що лікування протягом 6 тижнів значно поліпшувало пам'ять, включаючи відновлення тривалої потенціації (LTP — long-term potentiation) і нормалізацію деяких змін мозку на молекулярному рівні — зокрема, МФ знижував експресію RAGE й активність NF-κB [41].

Застосування МФ протягом року поліпшувало пам'ять у літніх (середній вік 65 років) огрядних людей, які мали амнестичні помірні когнітивні розлади. Також показано, що довгострокове лікування МФ може знизити ризик когнітивного спаду [43]. Ефекти МФ раніше пов'язували з його здатністю запобігати мітохондріальній дисфункції в тканинах мозку, відновлюючи навчальну поведінку [50]. У пацієнтів із ЦД2 МФ, мабуть, впливає на метаболізм у білій речовині та сайтах, пов'язаних із семантичною пам'яттю [51]. З іншого боку, дослідження показали, що тривале використання МФ дещо збільшує ризик розвитку хвороби Альцгеймера в пацієнтів. Такий ефект МФ на когнітивні характеристики може бути викликаний залежним від нього дефіцитом вітаміну B_{12} , що вважається основною причиною зниження пізнавальних здібностей [52]. Показано, що в пацієнтів, які приймають МФ, знижується абсорбція вітаміну B_{12} . Відомо, що поглинання комплексного чинника B_{12} рецепторами

клітин клубової кишки залежить від наявності кальцію. МФ впливає на дію кальцію на клітинну мембрану, і додавання кальцію *per os* поліпшує абсорбцію вітаміну B_{12} , порушену МФ. Ці дані свідчать, що вітамін B_{12} у поєднанні з кальцієм можуть усунути викликаний МФ дефіцит вітаміну B_{12} і поліпшити когнітивні результати [53]. В іншій праці показано, що введення МФ самцям мишей будь-якого віку не впливало на рівень глюкози в крові, масу тіла та редокс-гомеостаз. Також не виявлено позитивного впливу на вікові спади психомоторних, когнітивних або сенсорних функцій. Водночас лікування МФ негативно впливало на просторову пам'ять і гостроту зору, а також зменшувало активність супероксидисмутази в тканинах мозку.

Отже, лікування МФ може бути пов'язано зі шкідливими ефектами на ЦНС [54]. Проте в більшості досліджень виявлено позитивні ефекти МФ, який захищає мережу периферичних судин за рахунок зменшення запалення, викликаного активацією NF-κB, а також ослаблення ендотеліальної дисфункції та захисту периферичного ендотелію через активацію AMPK [55, 56]. Натомість між периферичними судинами та кровоносними судинами мозку існує багато відмінностей [57], тому екстраполювати ці дані слід з обережністю. У діабетичних тварин, які отримували МФ, поліпшувалася просторова пам'ять. У гіпокампі таких тварин перед лікуванням спостерігали реактивний гліоз, втрату нейронів, активацію сигналізу NF-κB, високі рівні IL-1 і VEGF. Крім того, у цих тварин були низькими оцінки Т-лабіринт-тесту. Лікування МФ пригнічувало експресію маркерів астроцитів і мікроглії — GFAP, IBA-1 (ionized calcium-binding adapter-1) і знижувало рівні маркерів запалення (p-IκB, IL-1 і VEGF), підвищуючи рівні p-AMPK, eNOS і збільшуючи (судячи з маркерів Fox-1 і NeuN) виживання нейронів, що знаходило відображення в показниках просторової пам'яті діабетичних тварин [57]. Активація AMPK справляє терапевтичний ефект через пригнічення нейрозапалення в ЦНС [58], блокування в первинних астроцитах і мікроглії IFN-γ-залежної експресії генів, включаючи CCL2, TNF-α, CXCL10 та індукбельної синтази оксиду азоту (iNOS), модулювання STAT1 [59].

У гіпокампі db/db мишей виявлено підвищений вміст білка тау, а також тау фосфорильованого по Ser396 та активованої c-jun N-кінцевої кінази (JNK) порівняно з показниками недіабетичних контрольних db+ мишей. МФ зменшував кількість тау, фосфо-тау й активованої JNK. У мишей db/db було також підвищено рівні A β . У гіпокампі діабетичних мишей МФ гальмував зниження кількості синаптичного білка синаптофізину. Отже, МФ послаблює AD-подібні біохімічні зміни в мозку цих мишей [60].

Лікування мишей C57BL/6J цисплатином призводило до когнітивного дефіциту. Одночасне введення МФ запобігало когнітивним порушенням, викликаним цисплатином. На структурному рівні цисплатин зменшував когерентність волокон білої речовини в корі головного мозку. Крім того, після лікування цисплатином зменшувалася кількість дендритних шипів і гальмувалася нейрональна арборизація (розгалуження). Введення МФ запобігало всім цим структурним порушенням у мишей, які отримували цисплатин. Також показано, що спільне введення МФ захищає від індукованої цисплатином периферичної нейропатії [61]. МФ долає гематоенцефалічний бар'єр і здійснює нейропротекторну дію в моделях ішемічного інсульту, а також щодо викликаного запаленням пошкодження головного мозку. Є дані, що МФ сприяє диференціюванню мікроглії до супресорного фенотипу M2, який сприяє загоєнню ран, що може вказувати позитивний вплив МФ на пошкодження тканини головного мозку [62].

Виявлено, що МФ помітно пригнічує експресію й активність β -секретази 1 (BACE1) у культивованих клітинах та *in vivo*, тим самим зменшуючи кількість продуктів розщеплення BACE1 і, зокрема, A β . Крім того, є свідчення, що МФ знижує активність ацетилхолінестерази, відповідальної за деградацію ацетилхоліну — нейротрансмітера, що бере участь у процесах навчання та пам'яті [63]. Відзначено слабкий вплив МФ на бутирилхолінестеразу, яка бере участь в утворенні сенильних бляшок [64].

МФ не лише знижує рівень глюкози в плазмі, а й характеризується сприятливим впливом на ліпідний профіль сироватки, послаблює адгезію запальних клітин до ендотелію, посилює автофагію та проявляє протизапальні,

антиапоптотичні й антиоксидантні властивості [65]. Так, показано, що МФ знижує індуковану IL-1 β активацію NF- κ B, прозапальних кіназ Akt, p38MAPK, ERK, а також секрецію запальних цитокінів IL-6 і IL-8 [63].

Відомо, що хронічне введення великих доз L-метіоніну призводить до гіпергомоцистемії та подальшого розвитку цереброваскулярних захворювань, включаючи інсульт, атеросклероз і судинну деменцію [66]. Крім того, гіпергомоцистемію пов'язано з підвищеними рівнями окисного стресу та переокисного окислення ліпідів, які негативно впливають на формування пам'яті [48]. Гіпергомоцистемія також провокує дисфункцію ендотеліальних клітин, яка порушує кровопостачання мозку та призводить до подальшого когнітивного спаду. Дослідження показали, що МФ має антиоксидантну активність, необхідну для відновлення когнітивної функції. Хронічне введення L-метіоніну призводило до погіршення як короткострокової, так і тривалої пам'яті, тоді як лікування МФ запобігало цьому ефекту. Крім того, L-метіонін викликав значне підвищення кількості окисленого глутатіону, тіобарбітуратів, поряд зі зменшенням співвідношення глутатіон / окислений глутатіон, активності каталази та глутатіонпероксидази. Всі ці процеси нормалізуються обробкою МФ. Отже, лікування МФ запобігає погіршенню пам'яті, викликаному L-метіоніном, ймовірно, шляхом нормалізації окисного стресу в гіпокампі [48].

Отримані дані надійно свідчать про зв'язок ЦД із порушеннями когнітивних здібностей людини. За діабету відбуваються структурні та функціональні зміни в нервовій системі та її кровоносних судинах. ЦД прискорює розвиток хвороби Альцгеймера, стимулюючи утворення сенильних бляшок і нейрофібрилярних клубочків. Ключовими чинниками даного ускладнення діабету є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/IGF. Хворі на ЦД2, які приймають МФ, меншою мірою схильні до когнітивних розладів. Нейропротекторні ефекти МФ, мабуть, пов'язано з його цукрознижувальними, антиоксидантними й антиапоптотичними властивостями.

Кореляція між антидіабетичною терапією та ризиком онкогенезу

Вважається, що антидіабетична терапія гальмує клітинний ріст, проліферацію та

Огляди

метаболізм і, як наслідок, впливає на потенціал онкогенезу. Гіперінсулінемія та гіперглікемія є добре встановленими чинниками ризику канцерогенезу, тому їх зниження є важливим моментом у запобіганні злоякісній трансформації клітин. Антидіабетичні препарати по-різному впливають на ризик розвитку раку через різний вплив на концентрацію інсуліну. Так, сульфанілсечовина й екзогенний інсулін підвищують рівень інсуліну, а МФ і тiazолідиндіони (TZD) здатні знижувати його концентрацію [67]. МФ і TZD також послаблюють резистентність до інсуліну. Ретроспективне когортне дослідження у Великобританії показало, що монотерапію МФ пов'язано з найменшим ризиком канцерогенезу. Препарати сульфанілсечовини підвищували ризик розвитку раку. В іншій праці показано, що антидіабетична терапія не впливає на ризик розвитку раку в пацієнтів із ЦД2 [68].

У цілому на тлі досить суперечливих ефектів цукрознижувальних препаратів найбільш вираженою протипухлинною дією характеризується МФ [16, 69].

Бігуанід МФ, сенсibilізатор інсуліну, рекомендований як препарат першої лінії для терапії ЦД2. Вважається, що МФ має протипухлинні властивості та може пригнічувати онкогенез за допомогою системних і клітинних механізмів. Цей препарат справляє пряму, спрямовану на ракові клітини, та непряму дію, впливаючи на системну інсулінемію та глікемію [70].

Дія метформіну на ракові стовбурові клітини (CSC)

Відомо, що невелика частина клітин у пухлинах людини є CSC, які забезпечують метастазування пухлин і стійкість до терапії. Спочатку повідомлялося про специфічну дію МФ проти стовбурових клітин РМЗ [71]. На ксенотрансплантатах миші показано, що поєднання МФ та доксорубіцину зменшує масу пухлини та запобігає рецидивам набагато ефективніше, ніж кожен із препаратів окремо. МФ може також синергічно взаємодіяти з трастузумабом — моноклональними антитілами до HER2, пригнічуючи самовідновлення та розподіл CSC і клітин-попередників у HER2-позитивних карциномах [72]. МФ значно знижує виживання CSC, їх клоногенність, сфероутворюючу здатність (панкреатосфери)

та посилює розпад панкреатосфер як у гемцитабін-чутливих, так і у гемцитабін-стійких клітинах раку підшлункової залози (РПЗ) [73].

Є також дані, що МФ впливає на стовбурові клітини раку яєчників, легень і простати, підвищуючи їх хемо- та радіочутливість [74]. Дію МФ на CSC можна пояснити таким чином. 1. Активізація AMPK, яка веде до інактивації mTOR і пригнічення активності її ефекторів, що стоять нижче, таких як p70S6K1 (p70 ribosomal S6 kinase 1) і чинника ініціації трансляції еукаріот 4EBP1 (4E-binding protein 1). 2. Пригнічення індукованого TGF- β епітеліально-мезенхімального переходу (EMT) шляхом збереження експресії E-кадгеринів і запобігання експресії віментину. EMT дозволяє стовбуровим клітинам покинути епітеліальний шар, перейти в кровеносну систему й утворити віддалені метастази [75]. 3. Індукція експресії мікроРНК-26a й інших специфічних мікроРНК [73]. 4. Пригнічення запальних шляхів, необхідних для трансформації та формування CSC [71]. Ці дослідження показують, що МФ може бути використаний для подолання терапевтичної резистентності багатьох видів раку.

Системні ефекти метформіну на біохімію пухлини

Основними системними, непрямими ефектами МФ є зниження рівня глюкози в сироватці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу в печінці, зниження абсорбції глюкози в шлунково-кишковому тракті та рівня циркулюючого інсуліну [70]. Гепатоцити сприйнятливі до дії МФ, оскільки вони експресують високий рівень білків OCT1 (octamer transcription factor), які переносять цей бігуанід у клітини печінки, та через високу концентрацію МФ у портальній циркуляції після перорального введення препарату. МФ індукує енергетичний стрес за рахунок зниження активності комплексу I у клітинах печінки та зниження глюконеогенезу LKB1/AMPK-залежними або незалежними механізмами [76]. Зниження печінкового глюконеогенезу приводить до зниження секреції глюкози, концентрації глюкози та рівня інсуліну в крові. Гіперінсулінемія, що супроводжується підвищеним рівнем С-пептиду, зазвичай спостерігається в пацієнтів із ЦД2 та обумовлює підвищений ризик онкогенезу, посиленого росту та високої агресивності ракових клітин.

Дослідження *in vivo* показують, що МФ має сильнішу протипухлинну активність у мишей на високоенергетичній дієті. Отже, опосередковане МФ зниження гіперінсулінемії може призводити до пригнічення канцерогенезу в інсулін-респонсивних новоутвореннях [76]. Крім того, цей бігуанід стримує глюкагон-залежну секрецію глюкози з клітин печінки через накопичення АМР. Зниження ризику канцерогенезу товстої кишки, можливо, пояснюється високою локальною концентрацією препарату після перорального введення [76]. Крім того, МФ гальмує запальні процеси, пригнічуючи найважливіший прозапальний чинник NF-κB. Оскільки хронічне запалення та сам NF-κB провокують неопластичну трансформацію [77], МФ може потенційно відігравати суттєву роль у цьому процесі. Крім того, препарат індукує апоптоз шляхом пригнічення UPR (unfolded protein response) і, порушуючи метаболізм жирних кислот, стимулює продукування імунною системою CD8 Т-клітин [71].

Прямі, внутрішньоклітинні ефекти метформіну в пухлинних клітинах

Як уже зазначалося, пухлинні клітини характеризуються підвищеним рівнем гліколізу. Проте, навіть у гліколітичному середовищі спостерігається окисне фосфорилування в мітохондріях, що приводить до синтезу АТФ [76]. МФ здатний інтерферувати з дихальним комплексом I (NADH-убіхінон-оксидоредуктаза), перериваючи мітохондріальне дихання, знижуючи продукцію АТФ і, відповідно, підвищуючи співвідношення АМФ/АТФ, що призводить до енергетичного стресу. Зниження рівня АТФ активує АМПК (ключовий датчик енергії та пухлинний супресор), що приводить до відновлення вмісту АТФ, підвищення клітинного поглинання глюкози та гліколізу [76]. Активована АМПК фосфорилує білок TSC2 (tuberous sclerosis complex protein 2) і пригнічує mTORC1, що призводить до гальмування синтезу білка та росту клітин. Активація АМПК метформіном також індукує p53/p21-залежний апоптоз і пригнічення клітинного циклу за рахунок зниження експресії цикліну D1.

За певних умов МФ може пригнічувати mTORC1 через АМПК-незалежні механізми, пригнічуючи Rag GTPази або індукуючи експресію REDD1. МФ також може пригнічувати

mTOR незалежно від АМПК за рахунок зниження рівнів інсуліну й IGF-1. АМПК/mTOR-залежне регулювання приводить до пригнічення синтезу білка, жирних кислот і чинників, які сприяють росту (інсулін, IGF-1, лептин, глюкоза) в ракових клітинах. Крім того, цей препарат активує LKB1 (liver kinase B1), яка є пухлинним супресором [68]. Мутації LKB1 часто спостерігаються в пухлинах легенів або підшлункової залози, а також за синдрому Пейтца-Егерса, який призводить до різних типів раку. МФ може також впливати на мітохондріальне окисне фосфорилування за рахунок зниження продукції ROS та утилізації NADH — чинника, що відіграє ключову роль у циклі трикарбонових кислот [76]. МФ також здатний пригнічувати сигналінг HIF-1 і секрецію VEGF, які мають вирішальне значення для виживання ракових клітин у гіпоксичному середовищі, патологічного ангиогенезу та метастазування. Припускають, що МФ інтерферує з мікроРНК і геном множинної лікарської стійкості 1 (MDR1), що кодує Р-глікопротеїн. Надекспресія останнього, яка зазвичай спостерігається в пухлинних клітинах, призводить до зниження ефективності хіміотерапії, посилюючи викид гідрофобних препаратів із клітини [76].

Взаємодія між апоптозом та автофагією, викликаною МФ, є ще одним чинником його протипухлинної активності. Показано, що МФ пригнічує розвиток меланоми та лімфоми шляхом індукції автофагії та, як наслідок, апоптозу. На клітини плоскоклітинної карциноми стравоходу МФ здійснює антинеопластичну дію *in vitro* та *in vivo* за допомогою інактивації Stat3 і репресії Bcl-2, посилюючи перехресні зв'язки між апоптозом та автофагією [78].

Можливості застосування метформіну для лікування раку

Комплексний мета-аналіз підтвердив, що МФ істотно знижує захворюваність на рак, у першу чергу — РПЗ, рак печінки та рак товстої кишки. Спостереження хворих на ЦД2, які приймали МФ, показало дозозалежне зниження захворюваності на рак у них. Серед користувачів МФ відносний ризик виникнення раку знижувався на 31% порівняно з іншими антидіабетичними препаратами [68]. Як згадувалося, МФ поліпшує відповідь на звичайні

Огляди

хіміотерапевтичні препарати, знищуючи CSC за багатьох типів раку. Епідеміологічні дані щодо протипухлинної активності МФ вказують на його потенціал як ад'юванта або неоад'ювантного хіміотерапевтичного засобу, або як підсилювача класичної хіміотерапії проти майже всіх видів раку.

З іншого боку, рандомізоване клінічне дослідження показало, що додавання звичайної антидіабетичної дози МФ не поліпшувало стан пацієнтів із прогресуючим РПЗ і лікуванням гемцитабіном та ерлотинібом [79]. Очевидно, стандартні дози МФ не забезпечують достатньої концентрації, аби викликати енергетичний стрес. Встановлено зв'язок між терапією МФ і зниженим ризиком раку молочної залози (РМЗ) у трансгенних мишей HER-2/неу [68]. Використовують також ефективну терапію РМЗ, що ґрунтується на комбінації МФ і доксорубіцину. Низькі дози МФ селективно руйнують стовбурові клітини РМЗ, стійкі до хіміотерапії. У результаті CSC знижувалися МФ, а ракові нестовбурові клітини вбивалися хіміотерапією [71]. Аналогічний позитивний ефект такої комбінованої терапії досягався з використанням МФ і трастузумабу (анти-HER2 моноклональних антитіл) або МФ і таксанів [68].

Отже, МФ знижував ризик РПЗ, раку печінки, простати, яєчників, легенів, нирок, голови та шиї та колоректального раку. Перспективними виявилися і комбінації МФ із протипухлинними препаратами, використовуваними для лікування цих пухлин.

Висновки

ЦД і рак є провідними причинами смерті в усьому світі. У зв'язку з тим, що ЦД2 може провокувати канцерогенез, важливо виключати чинники ризику розвитку ЦД, що модифікуються, надто в пацієнтів із незмінними чинниками ризику (вік, стать, раса / етнічна приналежність, генетична схильність). Найважливішим змінним чинником як для ЦД2, так і для раку є ожиріння [80]. Зниження маси тіла зменшує ІР, гіперінсулінемію та хронічне запалення, пов'язане з ожирінням. Численні дослідження показали, що ЦД підвищує ризик розвитку раку різних органів, за винятком раку передміхурової залози. Крім того факту,

що хворі на ЦД характеризуються підвищеним ризиком канцерогенезу, у разі захворювання на рак їхня здатність до виживання є нижчою, ніж у недіабетичних пацієнтів. Згідно з отриманими даними, у хворих на ЦД зростає ризик захворювання на РПЗ, рак печінки, товстої та прямої кишки та сечового міхура. ЦД також підвищує ризик раку ендометрію та РМЗ, надто в жінок у постменопаузі. Результати досліджень, які оцінюють вплив ЦД на рак нирки та рак голови та шиї, є суперечливими [68].

У майбутніх дослідженнях слід звернути увагу на дозу МФ, а також можливість застосування інших бігуанідів, таких як фенформін, які мають фармакокінетичні переваги перед МФ.

Можлива протипухлинна активність антидіабетичних препаратів може зменшити ризик онкогенезу в пацієнтів із ЦД2, тому введення цих препаратів має велику цінність. У зв'язку з тим, що поширеність ЦД зростає, а підвищений ризик канцерогенезу у хворих на діабет підтверджується великою кількістю досліджень, діабетичним пацієнтам особливу увагу слід приділяти скринінгу на онкомаркери та профілактичним протипухлинним заходам.

В Україні зареєстровано оригінальний метформін Глюкофаж і метформін пролонгованої дії Глюкофаж XR (компанія Asino Group, Швейцарія). Саме Глюкофаж використовувався у великих клінічних дослідженнях, які продемонстрували здатність метформіну знижувати кардіоваскулярний ризик і смертність у пацієнтів із діабетом. Глюкофаж XR — це інноваційна форма метформіну з пролонгованим вивільненням, в основі якої лежить подвійний полімерний матрикс (патентована система дифузії через гелевий бар'єр GelShield®). Препарат дозволяє ефективно контролювати глікемію протягом доби при прийомі 1 р/день і забезпечує кращу переносимість з боку шлунково-кишкового тракту порівняно зі звичайним метформіном.

Глюкофаж XR — єдиний метформін в Україні, дозволений для профілактики розвитку ЦД 2 типу в разі неефективності дієтотерапії й активної зміни способу життя.

Глюкофаж і Глюкофаж XR можуть призначатися як стартове лікування при ЦД 2 типу як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами.

Список використаної літератури

- An H, He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J Endocrinol*. 2016;228(3): R97-106.
- Naidoo P, Wing J, Rambiritch V. Effect of sitagliptin and metformin on prediabetes progression to type 2 diabetes — a randomized, double-blind, double-arm, multicenter clinical trial: protocol for the sitagliptin and metformin in prediabetes (SiMePreD) study. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(3): e145.
- American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1): S12-54.
- Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention drugs. 2015;75(10):1071-94.
- Hostalek U, Zilahi Z. Observational study of the efficacy of prolonged-release metformin in people with prediabetes. *Curr Med Res Opin*. 2019;1-5.
- Wu T, Thazhath SS, Bound MJ, Jones KL, Horowitz M, et al. Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106: e3-6.
- Ailanen L, Bezborodkina NN, Virtanen L, Ruohonen ST, Malova AV, et al. Metformin normalizes the structural changes in glycogen preceding prediabetes in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(2): e00389.
- Sardu C, Paolisso P, Sacra C, Mauro C, Minicucci F, et al. Effects of metformin therapy on coronary endothelial dysfunction in patients with prediabetes with stable angina and nonobstructive coronary artery stenosis: the CODYCE multicenter prospective study. *Diabetes Care*. 2019;42(10):1946-55.
- Kitabchi AE, Temprowa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes*. 2005;54:2404-14.
- Viskochil R, Malin SK, Blankenship JM, Braun B. Exercise training and metformin, but not exercise training alone, decreases insulin production and increases insulin clearance in adults with prediabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2017; 123(1):243-8.
- Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014;510:542-6.
- Masini M, Anello M, Bugliani M, Marselli L, Filippini F, et al. Prevention by metformin of alterations induced by chronic exposure to high glucose in human islet beta cells is associated with preserved ATP/ADP ratio. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:163-70.
- Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):600-9.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35:731-7.
- Moin T. should adults with prediabetes be prescribed metformin to prevent diabetes mellitus? Yes: high-quality evidence supports metformin use in persons at high risk. *Am Fam Physician*. 2019;100(3):134-5.
- Тронько НД, Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ЕІ Молекулярні механізми патогенеза сахарного діабета і його ускладнень. К.: Издательский дом Медкнига, 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K.: Medknig Publishing House, 2018. 264 p.)
- Meng S, Cao J, He Q, Xiong L, Chang E, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase by promoting formation of the abg heterotrimeric complex. *J Biol Chem*. 2015;290:3793-802.
- Ouyang JY, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. *J Biol Chem*. 2011;286:1-11.
- Miller RA, Chu QW, Xie JX, Foretz M, Viollet B, et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*. 2013;494:256-60.
- Duca FA, Cote CD, Rasmussen BA, Zadeh-Tahmasebi M, Rutter GA, et al. Metformin activates a duodenal AMPK-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nat Med*. 2015;21:506-11.
- Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, Pieters HJ, Jonkers DM. Short-chain fatty acids activate AMP-activated protein kinase and ameliorate ethanol-induced intestinal barrier dysfunction in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2013;143:1872-81.
- Gao ZG, Yin J, Zhang J, He Q, McGuinness OP, et al. Inactivation of NF- κ B p50 leads to insulin sensitization in liver through posttranslational inhibition of p70S6K. *J Biol Chem*. 2009;284:18368-76.
- Huang NL, Chiang SH, Hsueh CH, Liang YJ, Chen YJ, et al. Metformin inhibits TNF- α -induced I κ B kinase phosphorylation, I κ B- α degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation. *Int J Cardiol*. 2009;134:169-75.
- Lee SK, Lee JO, Kim JH, Kim SJ, You GY, et al. Metformin sensitizes insulin signaling through AMPK-mediated PTEN down-regulation in preadipocyte 3T3-L1 cells. *J Cell Biochem*. 2011;112:1259-67.
- Maida A, Lamont BJ, Drucker DJ. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia*. 2011;54:339-49.
- Kim MH, Jee JH, Park S, Lee MS, Kim KW, et al. Metformin enhances glucagon-like peptide 1 via cooperation between insulin and Wnt signaling. *J Endocrinol*. 2014;220:117-28.
- Kim J, Kim YC, Fang C, Russell RC, Kim JH, et al. Differential regulation of distinct Vps34 complex by AMPK in nutrient stress and autophagy. *Cell*. 2013;152:290-303.
- Lim YM, Lim H, Hur KY, Quan W, Lee HY, et al. Systemic autophagy insufficiency compromises adaptation to metabolic stress and facilitates progression from obesity to diabetes. *Nat Commun*. 2014;5:4934.
- Jiang Y, Huang W, Wang J, Xu Z, He J, et al. Metformin plays a dual role in MIN6 pancreatic β cell function through AMPK-dependent autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;10:268-77.
- He C, Zhu H, Li H, Zou MH, Xie Z. Dissociation of Bcl-2-Beclin1 complex by activated AMPK enhances cardiac autophagy and protects against cardiomyocyte apoptosis in diabetes. *Diabetes*. 2013;62:1270-81.
- Song YM, Lee YH, Kim JW, Ham DS, Kang ES, et al. Metformin alleviates hepatosteatosis by restoring SIRT1-mediated autophagy induction via an AMP-activated protein kinase-independent pathway. *Autophagy*. 2015;11(1):46-59.
- Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, Shong M, Ku BJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62:194-204.
- Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Тронько НД. Активність аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази в лимфоцитах при действии сахароснижуючих препаратів. Доп НАН України. 2017;6:96-100. (Sokolova LC, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Tronko ND. The activity of adenosine monophosphate-activated protein kinase in lymphocytes under the action of sugar-lowering drugs. Additional NAS of Ukraine. 2017; 6: 96-100).
- Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Belchina Y.B., Vatsaba T.S., Tronko M.D. Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes in patients with diabetes mellitus. Проблеми ендокринної патології. 2019, № 3, С. 74-82.
- Chai TF, Hong SY, He H, Zheng L, Hagen T, et al. A potential mechanism of metformin-mediated regulation of glucose homeostasis: inhibition of Thioredoxin-interacting protein (Txnip) gene expression. *Cell Signal*. 2012;24:1700-5.
- Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med*. 2004;255:179-87.
- Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Бельчина ЮБ, Тронько НД. Активність АМРК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Эффект метформина. Probl Endocr Patol. 2016;4:29-35. (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Belchina YuB, Tronko ND. The activity of AMPK in the lymphocytes of patients with diabetes mellitus under the action of sugar-lowering drugs. The effect of metformin. Probl Endocr Patol. 2016; 4: 29-35).
- FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. FDA's website. 2016.

Огляди

39. Novelle MG, Ali A, Dieguez C, Bernier M, de Cabo R. Metformin: A hopeful promise in aging research. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6: a025932.
40. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M, Mereu L, Senior P. Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Discov Med.* 2013;16(90):277-86.
41. Palleria C, Leporini C, Maida F, Succurro E, De Sarro G, et al. Potential effects of current drug therapies on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Front Neuroendocrinol.* 2016;42:76-92.
42. Liccini A, Malmstrom TK, Morley JE. Metformin use and cognitive dysfunction among patients with diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(11):1063-5.
43. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014;41:61e68.
44. Hervás D, Fornés-Ferrer V, Gómez-Escribano AP, Sequeda MD, Peiró C, et al. Metformin intake associates with better cognitive function in patients with Huntington's disease. *PLoS One.* 2017;12(6): e0179283.
45. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology.* 2011;60:910-20.
46. Hwang IK, Kim IY, Joo EJ, Shin JH, Choi JW, et al. Metformin normalizes type 2 diabetes-induced decrease in cell proliferation and neuroblast differentiation in the rat dentate gyrus. *Neurochem Res.* 2010;35:645-50.
47. Zhao RR, Xu XC, Xu F, Zhang WL, Zhang WL, et al. Metformin protects against seizures, learning and memory impairments and oxidative damage induced by pentylentetrazole-induced kindling in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;448:414-7.
48. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, Tashtoush MH, Mhaidat NM. Metformin eased cognitive impairment induced by chronic L-methionine administration: potential role of oxidative stress. *Curr Neuropharmacol.* 2014;12:186-92.
49. Allard JS, Perez EJ, Fukui K, Carpenter P, Ingram DK, et al. Prolonged metformin treatment leads to reduced transcription of Nrf2 and neurotrophic factors without cognitive impairment in older C57BL/6J mice. *Behav Brain Res.* 2016;301:1-9.
50. Pintana H, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *J Endocrinol.* 2013;218:1-11.
51. Huang YC, Hsu CC, Lin WC. Effects of metformin on the cerebral metabolic changes in type 2 diabetic patients. *Sci World J.* 2014;2014:694326.
52. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care.* 2013;36:2981-7.
53. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, Mehta P, Steffener J, et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(2):501-14.
54. Thangthaeng N, Rutledge M, Wong JM, Vann PH, Forster MJ, et al. Metformin impairs spatial memory and visual acuity in old male mice. *Aging Dis.* 2017;8(1):17-30.
55. Correia S, Carvalho C, Santos MS, Seica R, Oliveira CR, et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes and associated complications: an overview. *Mini-Reviews Med Chem.* 2008;8:1343-54.
56. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Diabetes mellitus and cognitive dysfunction. The role of metformin in pathogenesis and treatment of cognitive dysfunction (literature review). *Probl Endocrin Pathol.* 2018;2:75-92.
57. Oliveira WH, Nunes AK, França ME, Santos LA, Lós DB, et al. Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice. *Brain Res.* 2016;644:149-60.
58. Peixoto CA, Oliveira WH, Araújo SMDR, Nunes AKS. AMPK activation: Role in the signaling pathways of neuroinflammation and neurodegeneration. *Exp Neurol.* 2017;298(A):31-41.
59. Meares GP, Qin H, Liu Y, Holdbrooks AT, Benveniste EN. AMP-activated protein kinase restricts IFN- γ signaling. *J Immunol.* 2013;190:372-80.
60. Li J, Deng J, Sheng W, Zuo Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;101(4):564-74.
61. Zhou W, Kavelaars A, Heijnen CJ. Metformin prevents cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *PLoS One.* 2016;11(3): e0151890.
62. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3342-50.
63. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydlowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, et al. Metformin – a future therapy for neurodegenerative diseases: theme: drug discovery, development and delivery in Alzheimer's disease. Guest editor: Davide Brambilla. *Pharm Res.* 2017;34(12):2614-27.
64. Darvesh S. Butyrylcholinesterase as a diagnostic and therapeutic target for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(10):1173-7.
65. Wang C, Liu C, Gao K, Zhao H, Zhou Z, et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;477:534-40.
66. Cacciapuoti F. Lowering homocysteine levels with folic acid and B-vitamins do not reduce early atherosclerosis, but could interfere with cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;36(3):258-62.
67. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, et al. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control.* 2012;23:991-1008.
68. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręciński T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(5):263-75.
69. Пушкарёв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарёв ВВ, Тронько НД. Биохимические механизмы, связывающие диабет и рак. Действие метформина. *Эндокринология.* 2018;23(2):167-79. (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. Biochemical mechanisms linking diabetes and cancer. The action of metformin. *Endocrinology.* 2018; 23 (2): 167-79).
70. Rattan R, Ali Fehmi R, Munkarah A. Metformin: an emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis. *J Oncol.* 2012;2012:928127.
71. Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory cancer stem cell growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:972-7.
72. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreros C, Del Barco S, Martin-Castillo B, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:355-64.
73. Bao B, Wang Z, Ali S, Ahmad A, Azmi AS, et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5(3):355-64.
74. Hua F, Yu JJ, Hu ZW. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett.* 2016;374(1):54-61.
75. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferreros C, Bosch-Barrera J, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget.* 2011;2:896-917.
76. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest.* 2013;123:3693-700.
77. Пушкарёв ВМ, Ковзун ОИ, Пушкарёв ВВ, Гуда ББ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF- κ B. *ЖАМНУ.* 2015;21(3-4):287-98. (Pushkaryov VM, Kovzun OI, Pushkaryov VV, Guda BB, Tronko MD. Chronically inflamed and cancer. The value of the nuclear factor is NF- κ B. *ZHAMNU.* 2015; 21 (3-4): 287-98).
78. Feng Y, Ke C, Tang Q, Dong H, Zheng X, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell Death Dis.* 2014;5: e1088.
79. Kordes S, Pollak MN, Zwiderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):839-47.
80. Klil-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(2):85-99.

Механизмы действия метформина при диабете и связанных с диабетом патологиях

Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, О.І. Ковзун

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

Резюме. Метформин (МФ) — основной пероральный препарат, который используется в клинике для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) более 60 лет. Предиабет — метаболическое состояние, характеризующееся резистентностью к инсулину и первичной или вторичной дисфункцией β -клеток, что увеличивает риск СД2. Полученные данные подтверждают роль МФ в предупреждении СД2 у людей с предиабетом. Его эффективность для задержки или предупреждения возникновения СД2 доказана в крупных, хорошо обоснованных и спланированных рандомизированных исследованиях. При диабете МФ снижает гипергликемию, подавляя глюконеогенез в печени посредством активации пути LKB/AMPK, а также повышает чувствительность к инсулину — эффект, усиливающий опосредованную инсулином супрессию продукции глюкозы в печени и утилизацию глюкозы в скелетных мышцах. Действие МФ связано с разрушением митохондриального комплекса I и уменьшением продукции АТР, усилением аутофагии и другими механизмами. Полученные данные надежно свидетельствуют о связи СД с нарушениями когнитивных способностей человека. При диабете наблюдаются структурные и функциональные изменения в нервной системе и ее кровеносных сосудах. СД ускоряет развитие болезни Альцгеймера, стимулируя образование сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубочков. Больные диабетом, принимающие МФ, в меньшей степени подвержены когнитивным расстройствам. МФ предотвращает апоптоз в первичных нейронах, эффективно усиливает потребление глюкозы в инсулинорезистентных клетках. Нейропротекторные эффекты МФ, вероятно, связаны с его сахароснижающими, антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами. Известно, что больные СД характеризуются повышенным риском канцерогенеза, а в случае заболевания раком их выживаемость ниже, чем у недиабетических пациентов. Противодиабетическая терапия тормозит клеточный рост, пролиферацию и метаболизм и, как следствие, влияет на потенциал онкогенеза. Гиперинсулинемия и гипергликемия являются хорошо установленными факторами риска канцерогенеза, поэтому снижение их уровня — важный момент в предотвращении злокачественной трансформации клеток. МФ обладает противоопухолевыми свойствами и может подавлять онкогенез с помощью системных и клеточных механизмов. Этот препарат оказывает прямое, направленное на раковые клетки, и косвенное воздействие, влияя на системную инсулинемию и гликемию.

Ключевые слова: метформин, предиабет, диабет, ожирение, когнитивная дисфункция, канцерогенез.

The mechanisms of metformin action in diabetes and diabetes-related pathologies

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun

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

Abstract. Metformin (MF) is the main oral drug used in the clinic to treat patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) for more than 60 years. Prediabetes is a metabolic condition characterized by insulin resistance and primary or secondary β -cell dysfunction, which increases the risk of T2DM. The findings confirm the role of MF in preventing diabetes in people with prediabetes. Its effectiveness in delaying or preventing the onset of diabetes has been proven in large, well-founded and well-planned randomized trials. In diabetes, MF reduces hyperglycemia by suppressing gluconeogenesis in the liver by activating the LKB/AMPK pathway, and also increases insulin sensitivity, an effect that enhances insulin-mediated suppression of glucose production in the liver and utilization of glucose in skeletal muscle. The action of MF is associated with the destruction of the mitochondrial complex I and a decrease in ATP production, increased autophagy and other mechanisms. The data obtained reliably indicate the relationship of diabetes with impaired human cognitive abilities. In diabetes, structural and functional changes are observed in the nervous system and its blood vessels. DM accelerates the development of Alzheimer's disease by stimulating the formation of senile plaques and neurofibrillary glomeruli. Diabetes patients taking MF are less susceptible to cognitive impairment. MF prevents apoptosis in primary neurons, effectively enhances glucose uptake in insulin-resistant cells. The neuroprotective effects of metformin are probably related to its hypoglycemic, antioxidant, and antiapoptotic properties. It is known that patients with diabetes are characterized by an increased risk of carcinogenesis, and in the case of cancer, their survival is lower than in non-diabetic patients. Antidiabetic therapy inhibits cell growth, proliferation and metabolism and, as a result, affects the potential of oncogenesis. Hyperinsulinemia and hyperglycemia are well-established risk factors for carcinogenesis, so reducing their level is an important point in preventing malignant transformation of cells. MF has antitumor properties and can suppress oncogenesis using systemic and cellular mechanisms. This drug has a direct, focused on cancer cells, and an indirect effect, affecting systemic insulinemia and glycemia in the blood.

Keywords: metformin, prediabetes, diabetes, obesity, cognitive dysfunction, carcinogenesis.

UA-GLUC-PUB-062020-039

Роль молекулярных часов циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома

И.П. Кайдашев

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Резюме. Метаболический синдром объединяет нарушения метаболизма, приводящие к увеличению массы тела, с сопутствующим системным воспалением. Важным является выявление патогенетических связей между нарушениями обмена глюкозы, липидов, окислительным стрессом, воспалением, увеличением массы тела и молекулярными механизмами циркадианных часов. В обзоре приведены современные данные об обеспечении циркадианных ритмов (ЦР) при участии центрального и периферических пейсмекеров, их молекулярных составляющих и иерархии. Главные факторы нарушений ЦР — изменение продолжительности циклов «свет-темнота», нарушение светового режима, продолжительности сна, употребление еды во второй половине дня. Нарушение ЦР вызывает снижение толерантности к глюкозе, повышение инсулинорезистентности тканей, нарушает всасывание, транспортировку и депонирование липидов в организме и приводит к накоплению излишков энергии. Такие метаболические нарушения происходят параллельно с повышением уровня системного воспаления: выработки провоспалительных хемо- и цитокинов, активации иммунных клеток. Сделан вывод, что нарушения ЦР приводят к метаболическим нарушениям и системному воспалению, что соответствует понятию «метаболического синдрома».

Ключевые слова: метаболический синдром, молекулярные часы, воспаление, обмен углеводов.

Если ты не в силах изменить свой образ жизни, то тебе никто и ничто не поможет.
Гиппократ

Сегодня нарушения метаболизма, приводящие к увеличению массы тела с сопутствующим низкоинтенсивным системным воспалением, объединяются под названием метаболический синдром (МС) [1]. МС яв-

ляется важным предшественником развития сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний [2, 3]. Чрезвычайно важным является выявление связей между отдельными составляющими метаболического синдрома — нарушениями обмена глюкозы и липидов, окислительным стрессом, хроническим системным воспалением, повышением массы тела и т.д. [4].

Рассматривая МС как «болезнь цивилизации», ученые предположили, что в число этиологических факторов развития такого состо-

* Адреса для листування (Correspondence): Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 38011, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

яния может являться изменение длительности светового дня при использовании искусственного освещения, уменьшение амплитуды температуры окружающей среды, а также изменения режима работы [5, 6]. За прошедшие годы накопилось достаточно новых сведений о циркадианных ритмах, их молекулярных механизмах и связи их возможных нарушений с развитием МС. Ниже остановимся более подробно на устройстве «циркадианных часов», их молекулярных основах, связях с регуляцией обмена веществ, массы тела, воспалением и иммунными реакциями.

Циркадианные часы

Циркадианные часы — это эволюционно высоко консервативная особенность бактерий, растений и животных, которая позволяет организмам приспосабливать физиологические процессы ко времени суток [7, 8]. Этот внутренний механизм синхронизации координирует биохимические, физиологические и поведенческие процессы для поддержания синхронности с циклами света, температуры и поступлением питательных веществ. У млекопитающих, в том числе у человека, циркадианные ритмы регулируются системой временного контроля, состоящей из основного пейсмекера в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса и периферических осцилляторов, расположенных по всему организму. Независимые циркадианные осцилляторы существуют в каждой клетке любой ткани и/или органа, включая печень и сердце. СХЯ управляет и координирует периферические часы с помощью еще не определенных гуморальных и нейронных сигналов, а также косвенно, модулируя активность и питание [9].

СХЯ являются циркадианным пейсмекером мозга млекопитающих, осуществляющим регуляцию ежедневной циклической активности уровня гормонов и других физиологических процессов. Свет может приводить к фазовому сдвигу эндогенных колебаний в СХЯ, синхронизируя его деятельность с циклом день-ночь окружающей среды [10]. Несколько исследований показали, что свет является самым мощным временным фактором (Zeitgeber) для инициирования циркадианной системы млекопитающих.

У млекопитающих восприятие света происходит только в сетчатке [11], где присутствуют

три различных типа фоторецепторов: колбочки, палочки и недавно открытые светочувствительные ганглионарные клетки сетчатки (ipRGC). Последние играют ключевую роль в зрении, не формирующем изображение [12], т.е. регистрирующем освещенность, а также передают световую информацию от палочек и колбочек в дополнение к их собственному меланопсин-зависимому пути и могут контролировать различные виды света, оказывающих влияние на поведение [13]. Однако, открытие «генов часов» привело к установлению факта способности циркадианных генов экспрессироваться в организме повсеместно [14]. Клеточные автономные часы являются вездесущими, и каждая клетка в организме имеет циркадианные часы [15]. Кроме центральных механизмов, в регуляции циркадианных ритмов важную роль играют и «периферические часы». Показано, что циркадианные изменения передачи болевых сигналов с участием субстанции Р нуждаются в процессах циркадианно регулируемой периферической сигнализации [16].

Логично предположить, что циркадианные ритмы тесно связаны со сном. Сон является важным регулятором многих физиологических функций, которые относятся к метаболизму. Существуют весомые доказательства, что длительность и частота сна могут быть факторами риска развития диабета. В частности, недостаточная длительность сна и/или ограничение сна, плохое качество сна связаны с повышенным риском развития диабета. Такие физиологические механизмы, как инсулинорезистентность (ИР), снижение уровня лептина и повышение грелина, воспаление и неблагоприятные поведенческие модели (увеличение объема принимаемой пищи, нарушение времени ее приема, повышенная вероятность других поведенческих факторов риска — курение, сидячий образ жизни и употребление алкоголя) предрасполагают к развитию диабета и ожирения, которое само по себе является фактором риска диабета [17].

Молекулярные механизмы циркадианных часов у млекопитающих

У млекопитающих механизм циркадианных часов является клеточно автономным и исходит от ауторегуляторной транскрипционной обратной связи (рис.).

Огляди

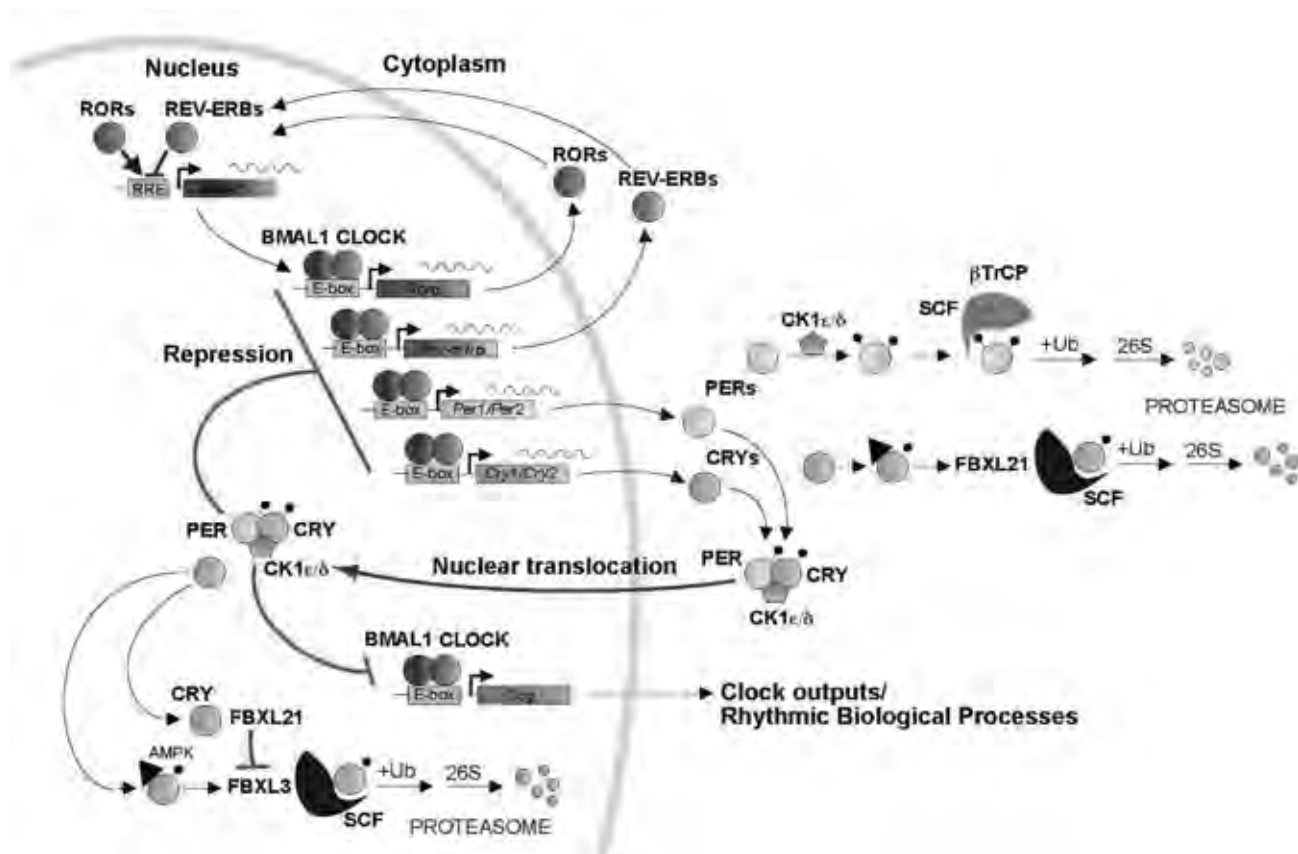


Рис. Молекулярный механизм циркадианных часов у млекопитающих [18].

В основе такой часовой системы находится ауторегуляторная транскрипционная петля обратной связи: активаторы транскрипции CLOCK (и его паралог NPAS2) и BMAL1, которые положительно регулируют экспрессию генов *Period* (*Per1*, *Per2*) и *Cryptochrome* (*Cry1*, *Cry2*) в начале временного цикла. Генные продукты *Per* и *Cry* накапливаются, димеризуются и образуют комплекс, который транслируется в ядро для взаимодействия с CLOCK и BMAL1, репрессируя их собственную транскрипцию. Такой цикл обратной связи занимает около 24 часов, и обмен *Per* и *Cry* тщательно регулируется E3 убиквитин лигазным комплексом. Существуют дополнительные петли обратной связи, примыкающие к основной петле — CLOCK-BMAL1/*PER*-CRY. Наиболее заметной является петля, состоящая из *Rev-erba* (*Nr1d1*) и *Rora*, которые также прямо направлены на CLOCK-BMAL1. Эффект обратной связи инициируется транскрипцией *Bmal1* (и менее выражено, *Clock*) и вызывает противофазные колебания BMAL1. Другие петли обратной связи включают членов семейства PAR-bZip: DBP, HLF и TEF; bZip белок, E4BP4

(Nfil3) и bHLH белки, DEC1 и DEC2 (*Bhlhb2*, *Bhlhb3*), все они являются транскрипционными мишенями CLOCK-BMAL [19].

Хотя основной «часовой» механизм является консервативным для клеток различных тканей, существуют значительные различия в относительных распространенностях индивидуальных компонентов «часов», также как и в модели настройки таких периферических часов. Такие эндогенные клеточные часы регулируют обширные ритмы генной транскрипции, в 3-10% всей мРНК в конкретной ткани демонстрируют циркадианные ритмы в устойчивом состоянии [20]. Однако гены, которые находятся под циркадианным контролем, не перекрываются в каждой отдельной ткани, отражая необходимость временного контроля физиологического состояния клеток, свойственного для каждого уникального клеточного типа. Результатом этого является то, что циркадианные часы осуществляют широко-масштабный контроль над многими биологическими процессами, включая многие аспекты метаболизма, такие как детоксикация ксенобиотиков, гомеостаз глюкозы и липогенез [21].

Кроме того, сложные петли обратной связи связывают циркадианные часы с ритмичной метаболической сетью, объединяя эти системы в свет-независимую модель. Циркадианный контроль метаболизма наблюдается как на центральном, так и на местных уровнях и включает в себя часы во многих периферических тканях, в том числе в печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах, кишечнике и жировой ткани [22]. Тонкое взаимоотношение между часами и метаболизмом является примером того, как циркадианная система интегрируется и оказывается под влиянием физиологических процессов.

Таким образом, организация циркадианной системы требует сочетания: 1) автономной иннервации периферических тканей; 2) эндокринных сигналов; 3) температуры; 4) местных сигналов. Например, симпатическая иннервация от СХЯ к PVNuk печени приводит к ежедневным ритмам уровня глюкозы в плазме преимущественно путем прямого влияния на ритм глюконеогенеза в печени [23]. Автономные пути от СХЯ передают информацию об освещенности к осцилляторам в надпочечниках и печени [23]. Симпатическая иннервация также модулирует чувствительность надпочечников к адренокортикотропному гормону (АКТГ) и прямо влияет на высвобождение глюкокортикоидов [24]. Осцилляторы в корковом и мозговом веществе надпочечников отвечают на нейрональные сигналы от СХЯ.

Среди эндокринных сигналов центральное место занимают глюкокортикоиды (ГК). Ритмичное высвобождение ГК зависит как от ритмичной продукции АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона, так и от входящих симпатических сигналов. Надпочечниковые часы сами по себе также осуществляют временной контроль чувствительности к АКТГ-индуцированному высвобождению ГК [25].

Рассматривая вопросы, касающиеся циркадианных часов в контексте МС как «болезни цивилизации», нельзя не коснуться влияния температуры окружающей среды. В обсуждении новых концептуальных взглядов на МС обращают внимание на влияние изменения температуры окружающей среды — уменьшение диапазона колебаний вследствие кондиционирования (отопление в зимний период, охлаждение в летний) [5, 6]. Давно известно, что

температура тела имеет дневные колебания, и ритм задается СХЯ. Периферические осцилляторы, включая фибробласты, печень, почки и легкие, высокочувствительны к изменению температуры [26]. Влияние температуры на периферические осцилляторы преимущественно наблюдается через транскрипционный фактор Heat shock factor (HSF1). Транскрипционная активность колеблется с циркадианным ритмом в печени и может регулироваться температурными циклами [27]. Так как HSF1 находится под влиянием многих сигнальных путей в клетке [28], температура и HSF1 могут образовывать окончательный общий путь для интеграции перенастраивающих сигналов в периферических часах.

Важными местными сигналами являются транскрипционные факторы, которые проявляют циркадианные ритмы транскрипции в печени и метаболически активных тканях [29]. Среди ритмических ядерных рецепторов находятся PPAR и члены семейств REV-ERB и ROR. Как было описано выше, ROR α и REV-ERB2 прямо участвуют в часовом механизме путем регулирования транскрипции BMAL1 [30], но также важны и для многих аспектов метаболической регуляции. Рецепторы ГК индуцируют транскрипцию Per и, возможно, множества других генов, контролирующих и контролируемых часами. PPAR α , отвечающий за состояние обмена липидов и ГК, может также регулировать транскрипцию BMAL1 [31]. PPAR- γ ко-активатор-1 α (PGC-1 α), транскрипционный ко-активатор обеспечивает связь между изменением состояния обмена веществ и часами. PGC-1 α является важным для адаптационных ответов на состояние питания и метаболизма, особенно на продолжительное голодание [32]. PGC-1 α является сам по себе ритмичным и активирует экспрессию Bmal-1 и Rev-erba через ко-активацию ROR [33]. PGC-1 α нокаутированные мыши демонстрируют разрушение множества циркадианных исходящих сигналов, включая двигательную активность, уровень потребления кислорода, экспрессию генов часов и метаболизма [33]. PGC-1 α также взаимодействует с сиртуином-1 (SIRT-1) NAD-зависимой гистоновой диацетилазой [34].

Клеточный редокс-потенциал также может служить механизмом, посредством которого состояние обмена веществ клетки воз-

Огляди

действует на циркадианную систему. Уровни NAD отражают циркадианные колебания в печени, преимущественно благодаря транскрипционной регуляции никотинамид-фосфорибозил-трансферазы (NAMPT) через CLOCK:BMAL1 [35]. Уровни NAD также изменяются в соответствии с клеточным редокс-потенциалом как следствие метаболических изменений, и это в свою очередь может прямо влиять на функцию часов.

Соотношение NAD^+ и NADH влияет на связывание NPAS2:BMAL1 и CLOCK: BMAL1 с DNA *in vitro*, предполагая один из путей, с помощью которого NAD может взаимодействовать с компонентами часов [36]. NAD^+ -зависимый SIRT1 также отражает ежедневные осцилляции и осуществляет обратную связь с циркадианными часами [37]. SIRT1 образует комплекс с CLOCK:BMAL1, приводя к деацетилированию PER2 и BMAL1 [38, 39].

Циркадианные часы, воспаление и иммунные реакции

СХЯ в числе других физиологических функций регулирует иммунный ответ. Известно, что смещение рабочего времени нарушает циркадианные ритмы и связано с развитием повышенной чувствительности к некоторым заболеваниям. Экспериментально установлено, что смещение рабочего времени нарушает иммунный ответ на липополисахарид (ЛПС). При этом продуцировались повышенные уровни цитокинов, таких как ФНО- α . Эти данные показали, что циркадианная синхронизация оказывает значительное влияние на воспалительный ответ организма. Важным является то, что влияние смещения рабочего времени на воспалительный ответ предотвращалось, когда пища не давалась в рабочие часы [40].

Проведены исследования, показавшие, что существуют циркадианные изменчивости ответа иммунной системы, предполагающие участие СХЯ. Например, введение ЛПС в начале активного периода вызывало более выраженную гипертензию и синтез цитокинов, чем его введение в период отдыха. Более того, ночное введение ЛПС повышает базальную нейрональную активность, указывая на прямое воздействие воспаления на СХЯ. Двустороннее повреждение СХЯ приводило к усиленному воспалительному ответу на ЛПС [41].

Показано, что дневное кормление вызывает дисбаланс генов часов, что приводит к снижению экспрессии белков энергетического метаболизма и регуляции временных процессов. Такое несогласование ритмов периферических и центральных ритмов генов часов вследствие изменения режима кормления приводит к усиленному воспалительному ответу [42].

Многими исследованиями показано существование реципрокных взаимоотношений циркадианных ритмов и иммунной системы. Важными являются результаты исследования воздействия эндотоксина на циркадианный ритм. После периферического введения 5 мг/кг ЛПС животным не наблюдалось изменений основных параметров циркадианной ритмичности — периодов произвольного бега амплитуды ритма, восприятия циклов свет-темнота. Перевод животных, которым вводился ЛПС, на 6-часовой цикл свет/темнота приводил к изменению циркадианной экспрессии гена *Per2* (гена часов) в СХЯ, *Per1* и *Per2* в гиппокампе. Исследование СХЯ через 3 месяца после введения ЛПС выявило усиление экспрессии микроглиальных маркеров CD11b и F4/80 без изменений экспрессии различных нейропептидов, цитокинов и компонентов внутриклеточных сигнальных путей. Эффект введения ЛПС на циркадианный ритм может быть опосредован процессами клеточной гибели, т.к. через 12 ч. после введения ЛПС наблюдался апоптоз клеток СХЯ [43].

Показано выраженную изменчивость тяжести хронических воспалительных заболеваний в течение дня. На модели экспериментального артрита обнаружено, что маркеры воспаления снижены в темновую фазу. Дальнейшие работы доказали, что в воспаленных тканях функционируют активные молекулярные часы и резидентные воспалительные клетки, фибробластоподобные синовиоциты, которые являются возможным источником ритмичных воспалительных сигналов. Воздействие на мышей постоянного освещения нарушало часы в периферических тканях, уменьшая ночное угнетение местного воспаления. Показано также, что основные белки криптохром 1 и 2 снижают уровень воспаления в фибробластоподобных синовиоцитах. Активаторы криптохромов оказывают противовоспалительное действие на клетки человека.

Таким образом, «биологические часы» активно снижают степень воспалительного процесса в темновую фазу, что может рассматриваться как один из подходов к лечению воспалительных заболеваний [44].

При ревматической полимиалгии (РПМ) ключевые симптомы варьируют в течение суток. Более того, при РПМ уровни мелатонина, некоторых про- и противовоспалительных цитокинов и кортизола повышены в течение дня и подвержены вариабельности. Угнетающее влияние преднизолона показывает, что при РПМ мелатонин стимулирует продукцию цитокинов. Кортизол может снижать продукцию цитокинов и интенсивность симптомов. Стимуляция секреции ИЛ-10 может участвовать в противовоспалительных эффектах преднизолона. Эти результаты поддерживают мнение о пригодности хронотерапии РПМ и необходимости проведения исследований циркадианных вариаций при других воспалительных аутоиммунных заболеваниях [45].

Для циркадианной регуляции развития и специализации иммунных клеток большое значение имеют такие циркадианные осцилляторы, как транскрипционные факторы. Например, NFIL3 (репрессорный ядерный фактор интерлейкина-3, также известный как E4BP4) необходим для развития врожденных лимфоидных клеток (innate lymphoid cells, ILC) — ILC1, ILC2, ILC3 и NK клеток [46]. Такой механизм может участвовать и в развитии ИЛ-17 продуцирующих CD4⁺ Т-хелперов (Th17) [47]. Ритмическая экспрессия, регулируемая клеточными часами, наблюдается и у Toll-подобных рецепторов на эпителиальных клетках кишечника [48]. Параллельные ритмические изменения микробиоты приводят к изменениям Th17 и ILC вблизи барьерных участков [49]. Важным является вопрос об эволюционном основании связи функционирования иммунной системы с циркадианным ритмом. Наиболее обоснованной является точка зрения, что такая связь представляет собой результат естественного отбора для минимизации как затрат организма на обеспечение невосприимчивости/защиты от патогенов, так и восстановление тканей. Таким образом, существует обоюдоострая проблема: с одной стороны обеспечить защиту, с другой — не сделать эту защиту опасной для организма [50, 51].

Практически все составляющие врожденного иммунитета проявляют ритмические колебания активности, отличием является то, что их экстремумы наблюдаются в различные временные фазы [52-54]. Циркадианный механизм может контролировать длительность иммунного ответа путем ограничения экспрессии воспалительных генов. Например, делеция *BMAL1* или *REV-ERBA* существенно не нарушает пик ЛПС-индуцированного ответа макрофагов, но уменьшает степень отрицательного экстремума [55].

С учетом циркадианного ритма жизнедеятельности человека весьма логичными выглядят циркадианные ритмы транспорта клеток врожденного иммунитета в очаги воспаления. Нарушения, например, движения моноцитов и нейтрофилов приводят к развитию септических осложнений или чрезмерному повреждению тканей [56, 57]. Поломка циркадианных механизмов регуляции воспаления вследствие эндотоксинемии может приводить к катастрофическим последствиям. Кроме того, может возникать новый профиль генной экспрессии и метаболических ритмов [58]. Ритмические изменения иммунной системы могут задаваться двумя основными механизмами: внешним, в котором принимают участие клетки, «неавтономные» для иммунной системы, и внутренним, который обеспечивается «автономными» клетками иммунной системы [59]. Например, ритмическое высвобождение гемопоэтических стволовых клеток регулируется центральными часами через активность адренэргических нервов. Выброс норадреналина регулирует ритмическую экспрессию и секрецию хемокина CXCL12 стромальными клетками костного мозга [60]. Колебания уровня кортикостероидов обеспечивают появления экстремумов концентраций циркулирующих Т- и В-клеток [61]. Эксперименты показали и четкую зависимость эффективности иммунной защиты от времени суток [62].

Второй механизм генерирования ритмических колебаний в иммунной системе обеспечивается клеточными автономными циркадианными часами. Например, колебания *Ly6C^{hi}* моноцитов регулируются клеточной экспрессией *BMAL1* [57].

Клеточные часы устанавливают основные колебания генной экспрессии и иммунного

Огляди

ответа, но факторы внешней среды могут изменять такие колебания иммунных функций двумя основными путями. Во-первых, такие внешние стимулы, как ЛПС могут нарушать фазность, периодичность и амплитуду клеточных циркадианных часов, приводя к потере ритма и сдвигу в сторону патоген-ассоциированного ответа [58, 57]. Во-вторых, основные компоненты клеточных часов могут взаимодействовать с транскрипционными факторами для осуществления ритмических противовоспалительных эффектов. Возможность такого механизма показана для BMAL1-зависимых колебаний экспрессии гена *Cxcl5* эпителиальными клетками легких [63].

Эволюционно значимой функцией клеточных часов в клетках, формирующих систему врожденного иммунитета, является угнетение воспалительного ответа. Базальный уровень воспалительного ответа в клетках может регулироваться с помощью циркадианных механизмов двумя путями: 1) основные колебания экспрессии генов цитокинов, опосредованные взаимодействием между BMAL1 и PRC2 (polycomb repressor complex2) [57]; 2) утрата белков CRY, которые выступают потенциальными транскрипционными репрессорами, снижая степень базального и индуцированного воспалительных ответов [64].

Ритмическое воздействие на экспрессию индуцибельных генов может влиять на активность основного провоспалительного фактора NF- κ B:

- CLOCK может прямо взаимодействовать с субъединицей p65 NF- κ B, усиливая его транскрипционную активность по отношению к провоспалительным генам; при этом BMAL1 может взаимодействовать с CLOCK, вызывая ритмическую репрессию генов воспалительного ответа; отсутствие BMAL1 вызывает дерепрессию вследствие взаимодействия конституционального CLOCK с NF- κ B-регулируемыми промоторами [65];
- REV-ERB может опосредовать репрессию путем привлечения NCoR комплексов HDAC3; REV-ERB репрессируют набор воспалительных генов вследствие ингибирования энхансер-специфической транскрипции; таким образом, циркадианные

колебания REV-ERB могут временно ограничивать экспрессию воспалительных генов [66];

- рецептор ГК опосредует репрессивный эффект на провоспалительные цитокины, используя механизмы клеточных часов; ритмическое воздействие BMAL1 участвует в регулировании связывания глюкокортикоидного рецептора с промоторами воспалительных генов, например *Cxcl5* [63].

Циркадианная регуляция обмена глюкозы, липидов и энергии

Рассмотрим ритмическую регуляцию таких важных процессов, нарушения которых являются компонентами метаболического синдрома, как обмен глюкозы, липидов и энергии. Ранними исследованиями показано существование циркадианных ритмов толерантности к глюкозе [67]. Позднее получены результаты о пике толерантности к глюкозе в утренние часы со снижением в дневное и вечернее время, причем эти эффекты не зависят от длительности голодания [68]. Размах дневных колебаний толерантности к глюкозе очень велик — состояние взрослых пациентов с нормальными показателями утром может быть метаболически эквивалентным предиабетическому состоянию вечером [69].

Изучено влияния изменения светового цикла у мышей 12 ч. : 12 ч. (свет/тьма) до 3 ч. : 3 ч. Ультрадианный цикл приводил к нарушению циркадианного поведенческого цикла, развитию гипергликемии со снижением толерантности к глюкозе, повышению уровней гликированных альбумина и гемоглобина. При ультрадианном ритме увеличивался уровень экспрессии регуляторных генов глюконеогенеза — *Pck1*, *G6pc*, *HnR4a*, *FOXO 1/3/4*, развивалась гиперхолестеринемия с накоплением холестерина в печени. Однако ультрадианный цикл не изменял уровня воспаления в жировой ткани. Таким образом, доказано существование связи между метаболическими нарушениями и фотопериодическим циклом окружающей среды [70].

Суточные колебания толерантности к глюкозе могут зависеть от многих составляющих, в том числе от отвечаемости β -клеток, ритмов секреции и клиренса инсулина. Отвечаемость β -клеток выше утром, чем в другое время суток [71], секреция инсулина в ответ на при-

ем пищи проявляется более поздним пиком днем [72]. После внутривенного теста толерантности к глюкозе показано, что общая секреция инсулина на 16-51% выше во вторую половину дня или вечером, чем утром, вследствие продолжительного периода секреции [73]. Клиренс инсулина также подвержен суточным колебаниям, экскреция инсулина заметно ниже утром или вечером [74].

Чувствительность периферических тканей к инсулину также имеет суточные колебания — снижается во второй половине дня [75]. Суточный ритм периферической чувствительности к инсулину обеспечивается как основными внутриклеточными механизмами, так и циркулирующими факторами. Около 15% транскриптов в клетках скелетных мышц имеют ритмическую модель экспрессии, отражая экспрессию генов, участвующих в обмене глюкозы и липидов [76]. Подкожная жировая ткань также имеет выраженный суточный ритм инсулиновой чувствительности с максимумом днем [77]. Инсулин-опосредованный захват глюкозы наиболее эффективен в утренние часы. Данные инсулиновой чувствительности тканей печени неоднозначны [78]. Важными являются данные об измененных или отсутствующих ритмах толерантности к глюкозе, концентрации глюкозы, периферической чувствительности к инсулину у больных с ожирением и лиц пожилого возраста [79, 75]. Проведено несколько исследований с изменением фаз день-ночь, которые показали нарушение обмена глюкозы и толерантности к ней [80]. Ожирение также может существенно изменять ритмические процессы толерантности к глюкозе [81]. Таким образом, существуют суточные колебания толерантности к глюкозе со снижением уровня гликемического контроля вечером и ночью.

Циркадианные ритмы отвечаемости β -клеток, периферической чувствительности к инсулину, клиренса инсулина и эффективности инсулина играют ключевую роль в циркадианном ритме метаболизма глюкозы по сравнению, например, с печеночной чувствительностью к инсулину. Такие ритмы ослаблены у пациентов с диабетом и ожирением, что предполагает причинную роль нарушений циркадианных ритмов в развитии определенных метаболических заболеваний.

Проведено множество исследований, доказывающих существование суточных колебаний уровней холестерина и липопротеинов с различной амплитудой [82, 83]. Большинство исследователей подтверждают существование суточных ритмов уровня триглицеридов [84]. Данные по ритмам синтеза холестерина остаются несогласованными [85]. Есть предположение, что ритмичность уровня циркулирующих липидов может обеспечиваться циркадианными колебаниями всасывания липидов, их транспортировки и откладывания в организме. Экспериментально доказано, что циркадианная система регулирует всасывание липидов [86]. Исследование, проведенное с участием здоровых женщин с повышенной массой тела, показало, что гены, регулирующие окисление жирных кислот, экспрессируются на 38-82% слабее вечером, чем утром, а гены, участвующие в липогенезе *de novo*, наоборот, на 51-87% сильнее [87]. Показано, что среди 15% плазменных метаболитов, имеющих циркадианные колебания, 80% относятся к липидным метаболитам [88].

Таким образом, липидная фракция плазмы крови является наиболее регулируемой циркадианной системой, с наибольшим числом пиков утром и в полдень. Такие ритмы наблюдаются вследствие отличий в липидном синтезе, транспорте и депонировании. Существует очень широкая индивидуальная вариабельность времени и силы таких ритмов, возможно, вследствие существования различных циркадианных метаболических фенотипов.

Циркадианный ритм энергетического метаболизма прослеживается на молекулярном и организменном уровнях [89, 90]. Наблюдаемые циркадианные ритмы энергетических затрат связаны с постпрандиальным компонентом. Термический эффект пищи на 44% выше утром в сравнении с послеполуденными часами и вечером [91]. Постпрандиальное субстратное окисление также может находиться под циркадианным контролем, например, окисление углеводов [71]. Циркадианная система принимает участие и в регуляции аппетита. Показано, что субъекты сообщают о пике аппетита в вечерние часы [92, 93]. Нужно отметить, что такой регулятор аппетита, как лептин, не проявляет существенных циркадианных ритмов [94], а уровни гормона остро-

Огляди

го голода грелина не зависят от времени дня, но находятся под воздействием сна, обычного времени приема еды и постпрандиального уровня глюкозы [95].

Нарушения циркадианной регуляции и трансляционные последствия

Суточные ритмы регулируются не только циркадианной системой, но и факторами внешней среды и поведенческими реакциями, в том числе светом, сном, приемом пищи и физической активностью. В настоящее время получены данные, что такие внешние раздражители, как яркий свет ночью, сон в дневное время, прием пищи ночью, не синхронизированы с эндогенным циркадианным ритмом, что приводит к нарушениям метаболизма. Воздействие яркого света днем увеличивает ночную секрецию мелатонина [96]. Снижение уровня освещенности с 5000 до 80 люкс в дневное время ингибирует активность ЖКТ [97].

Терапия ярким светом в дневное время в течение нескольких недель снижала потребность в инсулине у пациентов с диабетом 1-го типа, улучшая гликемический контроль [98]. Утреннее воздействие яркого света (1500-3000 люкс) на протяжении 3-20 недель может снижать инсулинорезистентность, массу тела и жировую массу, аппетит и повышать набор здоровой массы тела, индуцированный физической нагрузкой, у лиц с ожирением [99]. Важно, что определенные длины световых волн (красные, зеленые или голубые) при недельном воздействии могут ослаблять дисбаланс лептина и грелина, вызванный отсутствием сна [100]. Такие изменения, как освещенность в ночное и вечернее время также связаны с развитием метаболических нарушений. Яркая освещенность (500-600 люкс) вечером увеличивает инсулинорезистентность, повышает постпрандиальные уровни инсулина, глюкозы и глюкагоноподобного пептида 1 [101]. Воздействие яркого света с голубой составляющей (370 люкс) вечером также приводило к повышению постпрандиальной гликемии [102].

Исследование, включавшее около 100 000 женщин, показало, что яркий свет в комнате во время сна приводит к повышению индекса массы тела, окружности талии и соотношения окружностей талии и бедер [103]. Воздействие света (18-38 люкс) вечером было связано с большей частотой сахарного диабета [104].

Фазовый сдвиг времени сна, даже если длительность сна остается постоянной, приводит к циркадианным нарушениям.

Ранними исследованиями ночного сдвига рабочего времени (с 9-часовым интервалом) показано неблагоприятное изменение уровней глюкозы и липидов [105, 106]. Позже было показано, что значительное укорочение длительности сна приводит к уменьшению чувствительности к инсулину [107]. Сон в дневное время снижает энергетические затраты и нарушает субстратное окисление. Показано, что при 9-часовой задержке сна пациенты, спавшие в дневное время, сжигали на 12-16% меньше калорий [108].

Многими исследованиями показано, что сдвиг времени приема пищи (даже в пределах дневного времени) приводит к метаболическим изменениям. Сдвиг времени ланча с 13.00 на 16.30 повышал уровни глюкозы, снижал затраты энергии и окисление углеводов натошак на 4%, изменял суточный профиль кортизола [109]. Изменение времени приема пищи на несколько часов существенно изменяло амплитуду и сдвигало ритм синтеза холестерина [110].

Распределение энергетической ценности пищи в течение дня также может приводить к метаболическим изменениям. Показано, что женщины с повышенной массой тела, которые 70% калорий получали до полудня, за 6 недель теряли на 0,6 кг больше, чем женщины, получавшие 70% калорий после 16.30 [111]. Потребление основных калорий утром (около 60% энергии) сопровождается лучшим профилем глюкозы и более высокой чувствительностью к инсулину, чем при приеме вечером (20:30) [112]. Другим исследованием показано, что прием основных калорий (50-54%) в утреннее время женщинами с избыточной массой тела приводит к большей толерантности к глюкозе [113].

Особенности приема основной части пищи в вечернее время у больных диабетом заключается в сниженной секреции инсулина днем [114]. Снижение секреции инсулина при основном приеме пищи вечером объясняется сниженной продукцией глюкозы печенью у диабетиков [115].

В последние годы показано, что величина воздействия эндогенной циркадианной систе-

мы на устойчивость к глюкозе и на функции панкреатических β -клеток превышает воздействие стиля поведения в реализации снижения толерантности к глюкозе от утренних до вечерних часов [71]. Кроме того, у пациентов с предиабетом и с диабетом 2-го типа нарушены циркадианные ритмы температуры тела, частоты сердечных сокращений [116]. Уже сегодня можно говорить о циркадианной этиологии сахарного диабета 2-го типа [117]. Такой взгляд на этиологию сахарного диабета 2-го типа обосновывает хронотерапевтические возможности для нефармакологических методов его лечения [118]. Подобная точка зрения подтверждается и в случае ожирения [119].

Заключение

Циркадианные механизмы играют важную роль в регуляции обмена веществ, энергетического обмена и иммунных реакций. Изменения образа жизни — такие, как нарушения светового режима, уменьшение амплитуды, температуры окружающей среды, смещение времени приема пищи, распределение энергетической ценности пищи в течение дня приводят к метаболическим нарушениям и развитию низкоинтенсивного системного воспаления. Такие изменения соответствуют понятию метаболического синдрома и могут рассматриваться как «болезнь цивилизации». Молекулярные механизмы циркадианных часов нарушаются при метаболическом синдроме и могут служить мишенью для терапевтических воздействий, в том числе немедикаментозных.

Список использованной литературы

- Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med*. 1977 Apr 15;32(8):124-8.
- Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017 Jun;120:34-42.
- Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019 Jul 19;11(7). pii: E1652.
- Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019 Jun 15;11(3):45-63.
- Кайдашев ИП. Активация NF- κ B как молекулярная основа патологического процесса при метаболическом синдроме. *Физиологический журнал*. 2012, 58(1):93-101. (Kaidashev IP. Activation of NF- κ B as the molecular basis of the pathological process in the metabolic syndrome. *Physiological Journal*. 2012, 58(1):93-101.).
- Kaidashev IP. Conception for permanent activation of nuclear factor κ B as molecular basis for metabolic syndrome pathogenesis. *Patologicheskaia fiziologiya i eksperimental'naia terapiia*. 3 (2013): 65-72.
- Daan S, Aschoff J. Circadian contribution to survival. In: Aschoff J, Daan S, Groos G, editors. *Vertebrate Circadian System*. Springer-Verlag; Berlin: 1982. pp. 305–21.
- Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:16-54.
- Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. The mammalian circadian timing system and the suprachiasmatic nucleus as its pacemaker biology (Basel). 2019 Mar; 8(1): 13.
- Berson D.M., Dunn F.A., Taka O.M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002; Vol. 295: 1070-1073.
- Yamazaki S, Goto M, Menaker M. No evidence for extraocular photoreceptors in the circadian system of the Syrian hamster. *J Biol Rhythms*. 1999; 14:197-201.
- Ketema N, Paul, Talib B, Saafir, and Gianluca Tosini The role of retinal photoreceptors in the regulation of circadian rhythms. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009 Dec; 10(4): 271-278.
- LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jul; 15(7): 443-454.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:517-49.
- Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 13;101(15):5339-46.
- Zhang J, Li H, Teng H, Zhang T, Luo Y, Zhao M, et al. Regulation of peripheral clock to oscillation of substance P contributes to circadian inflammatory pain. *Anesthesiology*. 2012 Jul;117(1):149-60.
- Grandner MA, Seixas A, Shetty S, Shenoy S. Sleep Duration and Diabetes Risk: Population Trends and Potential Mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2016 Nov;16(11):106.
- Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:407-41.
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. 2008 Oct;9(10):764-75.
- Hughes ME1, DiTacchio L, Hayes KR, Vollmers C, Pulivarthy S, Baggs JE, et al. Harmonics of circadian gene transcription in mammals. *PLoS Genet*. 2009 Apr;5(4):e1000442.
- Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G, et al. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol*. 2009 Sep;7(9):e1000181.
- Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*. 2010 Dec 3;330(6009):1349-54.
- Cailotto C, La Fleur SE, Van Heijningen C, Wortel J, Kalsbeek A, Feenstra M, et al. The suprachiasmatic nucleus controls the daily variation of plasma glucose via the autonomic output to the liver: are the clock genes involved? *Eur J Neurosci*. 2005 Nov;22(10):2531-40.
- Kalsbeek A, Yi CX, La Fleur SE, Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Jul;21(7):402-10.
- Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G. Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythms*. 2006 Oct;21(5):350-61.
- Abraham U, Granada AE, Westermark PO, Heine M, Kramer A, Herzel H. Coupling governs entrainment range of circadian clocks. *Mol Syst Biol*. 2010 Nov 30;6:438.
- Reinke H, Saini C, Fleury-Olela F, Dibner C, Benjamin IJ, Schibler U. Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor. *Genes Dev*. 2008 Feb 1;22(3):331-45.
- Akerfelt M, Morimoto RI, Sistonen L. Heat shock factors: integrators of cell stress, development and lifespan. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010 Aug;11(8):545-55.
- Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):801-10.

Огляди

30. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, Reyes TM, Rudic RD, McNamara P, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*. 2004 Aug 19;43(4):527-37.
31. Canaple L, Rambaud J, Dkhissi-Benyahya O, Rayet B, Tan NS, Michalik L, et al. Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor alpha defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock. *Mol Endocrinol*. 2006 Aug;20(8):1715-27.
32. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005 Jun;1(6):361-70.
33. Liu C., Li S., Liu T., Borjigin J., Lin J. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*. 2007;447:477-481.
34. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature*. 2005 Mar 3;434(7029):113-8.
35. Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*. 2009 May 1;324(5927):651-4.
36. Rutter J, Reick M, Wu LC, McKnight SL. Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors. *Science*. 2001 Jul 20;293(5529):510-4.
37. Кайдашев ИП. Сиртуины — универсальные регуляторы клеточных функций. *Biopolymers and Cell*. 2012;28(2):93-102. Kaydashev IP. Sirtuins are universal regulators of cellular functions. *Biopolymers and Cell*. 2012;28(2):93-102.
38. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel E, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*. 2008 Jul 25;134(2):317-28.
39. Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hirayama J, Chen D, et al. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*. 2008 Jul 25;134(2):329-40.
40. Guerrero-Vargas N.N., Guzman-Ruiz M., Fuentes R., Garsia J., et al. Shift work in rats results in increased inflammatory response after lipopolysaccharide administration: role for food consumption. *J Biol. Rhythms*. 2015;30(4):318-330.
41. Guerrero-Vargas NN, Salgado-Delgado R., Basualdo MdelC., Garsia J. et al. Reciprocal interaction between the suprachiasmatic nucleus and the immune system tunes down the inflammatory response to lipopolysaccharide. *Neuroimmunol*. 2014; 273(1-2):22-30.
42. Oyama Y., Iwasaka H., Koga H., Shihgu C., Matsumoto S., Noguchi T. Uncoupling of peripheral and master clock gene rhythms by reversed leads to an exacerbated inflammatory response after polymicrobial sepsis in mice. *Schok*. 2014; 41(3):214-221.
43. O'Callaghan EK, Anderson ST, Moynagh PN, Coogan AN. Long-lasting effects of sepsis on circadian rhythms in the mouse. *PLoS One*. 2012;7(10):e47087.
44. Hand LE, Hopwood TW, Dickson SH, Walker AL, Loudon AS, Ray DW, et al. The circadian clock regulates inflammatory arthritis. *FASEB J*. 2016 Nov;30(11):3759-3770.
45. Galbo H. et al. Circadian variations in clinical symptoms and concentrations of inflammatory cytokines, melatonin, and cortisol in polymyalgia rheumatica before and during prednisolone treatment: a controlled, observational, clinical experimental study. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18:174.
46. Seillet C, Rankin LC, Groom JR, Mielke LA, Tellier J, Chopin M, et al. Nfil3 is required for the development of all innate lymphoid cell subsets. *J Exp Med*. 2014 Aug 25;211(9):1733-40.
47. Yu X, Rollins D, Ruhn KA, Stubblefield JJ, Green CB, Kashiwada M, et al. TH17 cell differentiation is regulated by the circadian clock. *Science*. 2013 Nov 8;342(6159):727-30.
48. Mukherji A, Kobiita A, Ye T, Chambon P. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*. 2013 May 9;153(4):812-27.
49. Thaïs CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengel AC, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):514-29.
50. Okin D, Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol*. 2012 Sep 11;22(17):R733-40.
51. Stearns S.C. Medzhitov R. Evolutionary medicine. Sinauer Associates, Inc. Publishers; Sunderland, Massachusetts: 2016. p. xix. p.306.
52. Curtis AM, Bellet MM, Sassone-Corsi P, O'Neill LA. Circadian clock proteins and immunity. *Immunity*. 2014 Feb 20;40(2):178-86.
53. Casanova-Acebes M, Pitaval C, Weiss LA, Nombela-Arrieta C, Chèvre R, A-González N, et al. Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance. *Cell*. 2013 May 23;153(5):1025-35.
54. Silver AC, Arjona A, Walker WE, Fikrig E. The circadian clock controls toll-like receptor 9-mediated innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2012 Feb 24;36(2):251-61.
55. Gibbs JE, Blaikley J, Beesley S, Matthews L, Simpson KD, Boyce SH, et al. The nuclear receptor REV-ERB α mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 10;109(2):582-7.
56. Scheiermann C, Kunisaki Y, Lucas D, Chow A, Jang JE, Zhang D, et al. Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues. *Immunity*. 2012 Aug 24;37(2):290-301.
57. Nguyen KD, Fentress SJ, Qiu Y, Yun K, Cox JS, Chawla A. Circadian gene Bmal1 regulates diurnal oscillations of Ly6C(hi) inflammatory monocytes. *Science*. 2013 Sep 27;341(6153):1483-8.
58. Haspel JA, Chettimada S, Shaik RS, Chu JH, Raby BA, Cernadas M, et al. Circadian rhythm reprogramming during lung inflammation. *Nat Commun*. 2014 Sep 11;5:4753.
59. Man K, Loudon A, Chawla A. Immunity around the clock. *Science*. 2016 Nov 25;354(6315):999-1003.
60. Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature*. 2008 Mar 27;452(7186):442-7.
61. Kawate T, Abo T, Hinuma S, Kumagai K. Studies of the bioperiodicity of the immune response. II. Co-variations of murine T and B cells and a role of corticosteroid. *J Immunol*. 1981 Apr;126(4):1364-7.
62. Labrecque N, Cermakian N. Circadian Clocks in the Immune System. *J Biol Rhythms*. 2015 Aug;30(4):277-90.
63. Gibbs J, Ince L, Matthews L, Mei J, Bell T, Yang N, et al. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action. *Nat Med*. 2014 Aug;20(8):919-26.
64. Narasimamurthy R, Hatori M, Nayak SK, Liu F, Panda S, Verma IM. Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Jul 31;109(31):12662-7.
65. Spengler ML, Kuropatwinski KK, Comas M, Gasparian AV, Fedtsova N, Gleiberman AS, et al. Core circadian protein CLOCK is a positive regulator of NF- κ B-mediated transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep 11;109(37):E2457-65.
66. Eichenfield DZ, Troutman TD, Link VM, Lam MT, Cho H, Gosselin D, et al. Tissue damage drives co-localization of NF- κ B, Smad3, and Nrf2 to direct Rev-erb sensitive wound repair in mouse macrophages. *Elife*. 2016 Jul 27;5.
67. Walsh C. H., Wright A. D. Diurnal patterns of oral glucose tolerance in diabetics. *Postgrad Med J*. 1975 Mar; 51(593):169-172.
68. Hulmán A, Færch K, Vistisen D, Karsai J, Nyári TA, et al. Effect of time of day and fasting duration on measures of glycaemia: analysis from the Whitehall II Study. *Diabetologia*. 2013 Feb;56(2):294-7.
69. Carroll KF, Nestel PJ. Diurnal variation in glucose tolerance and in insulin secretion in man. *Diabetes*. 1973 May;22(5):333-48.
70. Oishi K, Itoh N. Disrupted daily light-dark cycle induces the expression of hepatic gluconeogenic regulatory genes and hyperglycemia with glucose intolerance in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Mar 1;432(1):111-5.
71. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Apr 28;112(17):E2225-34.
72. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol*. 1996 Aug;271(2 Pt 1): E246-52.
73. Calles-Escandon J, Jaspan J, Robbins DC. Postprandial oscillatory patterns of blood glucose and insulin in NIDDM. Abnormal diurnal insulin secretion patterns and glucose homeostasis independent of obesity. *Diabetes Care*. 1989 Nov-Dec;12(10):709-14.

74. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, Levine JA, Bharucha AE, Rizza RA, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012 Nov;61(11):2691-700.
75. Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes*. 1992 Jun;41(6):750-9.
76. Hansen J, Timmers S, Moonen-Kornips E, Duez H, Staels B, Hesselink MK, et al. Synchronized human skeletal myotubes of lean, obese and type 2 diabetic patients maintain circadian oscillation of clock genes. *Sci Rep*. 2016 Oct 19;6:35047.
77. Carrasco-Benso MP, Rivero-Gutierrez B, Lopez-Minguez J, Anzola A, Diez-Noguera A, Madrid JA, et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *FASEB J*. 2016 Sep;30(9):3117-23.
78. Verrillo A, De Teresa A, Martino C, Di Chiara G, Pinto M, Verrillo L, et al. Differential roles of splanchnic and peripheral tissues in determining diurnal fluctuation of glucose tolerance. *Am J Physiol*. 1989 Oct;257(4 Pt 1):E459-65.
79. Pisu E, Diana A, Lombardi A, Cassader M, Pagano G. Diurnal variations in insulin secretion and insulin sensitivity in aged subjects. *Acta Diabetol Lat*. 1980 Apr-Jun;17(2):153-60.
80. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest*. 1991 Sep;88(3):934-42.
81. Van Cauter EV, Polonsky KS, Blackman JD, Roland D, Sturis J, Byrne MM, et al. Abnormal temporal patterns of glucose tolerance in obesity: relationship to sleep-related growth hormone secretion and circadian cortisol rhythmicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1797-805.
82. Romon M, Le Fur C, Lebel P, Edmé JL, Fruchart JC, Dallongeville J. Circadian variation of postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr*. 1997 Apr;65(4):934-40.
83. Van Kerkhof LW, Van Dyke KC, Jansen EH, Beekhof PK, van Oostrom CT, Ruskovska T, et al. Diurnal Variation of Hormonal and Lipid Biomarkers in a Molecular Epidemiology-Like Setting. *PLoS One*. 2015 Aug 18;10(8):e0135652.
84. Sennels HP, Jørgensen HL, Fahrenkrug J. Diurnal changes of biochemical metabolic markers in healthy young males – the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(8):686-92.
85. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res*. 1982 Mar;23(3):466-73.
86. Hussain MM, Pan X. Circadian regulators of intestinal lipid absorption. *J Lipid Res*. 2015 Apr;56(4):761-70.
87. Yoshino J, Almeda-Valdes P, Patterson BW, Okunade AL, Imai S, Mittendorfer B, et al. Diurnal variation in insulin sensitivity of glucose metabolism is associated with diurnal variations in whole-body and cellular fatty acid metabolism in metabolically normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):E1666-70.
88. Dallmann R, Viola AU, Tarokh L, Cajochen C, Brown SA. The human circadian metabolome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 14;109(7):2625-9.
89. McGinnis GR, Young ME. Circadian regulation of metabolic homeostasis: causes and consequences. *Nat Sci Sleep*. 2016 May 27;8:163-80.
90. Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Dec 15;418 Pt 1:74-88.
91. Zwiauer KF, Mueller T, Widhalm K. Effect of daytime on resting energy expenditure and thermic effect of food in obese adolescents. *J Am Coll Nutr*. 1992 Jun;11(3):267-71.
92. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Curr Biol*. 2017 Jun 19;27(12):1768-1775.
93. Scheer FA, Morris CJ, Shea SA. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Mar;21(3):421-3.
94. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 17;106(11):4453-8.
95. Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jun;152(6):845-50.
96. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):129-34.
97. Sone Y, Hyun KJ, Nishimura S, Lee YA, Tokura H. Effects of dim or bright-light exposure during the daytime on human gastrointestinal activity. *Chronobiol Int*. 2003 Jan;20(1):123-33.
98. Nieuwenhuis RF, Spooren PF, Tilanus JJ. Less need for insulin, a surprising effect of phototherapy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Tijdschr Psychiatr*. 2009;51(9):693-7.
99. Sene-Fiorese M, Duarte FO, de Aquino Junior AE, Campos RM, Masquio DC, Tock L, et al. The potential of phototherapy to reduce body fat, insulin resistance and «metabolic inflexibility» related to obesity in women undergoing weight loss treatment. *Lasers Surg Med*. 2015 Oct;47(8):634-42.
100. Figueiro MG, Plitnick B, Rea MS. Light modulates leptin and ghrelin in sleep-restricted adults. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:530726.
101. Gil-Lozano M, Hunter PM, Behan LA, Gladanac B, Casper RF, Brubaker PL. Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016 Jan 1;310(1):E41-50.
102. Cheung IN, Zee PC, Shalman D, Malkani RG, Kang J, Reid KJ. Morning and Evening Blue-Enriched Light Exposure Alters Metabolic Function in Normal Weight Adults. *PLoS One*. 2016 May 18;11(5):e0155601.
103. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,000 women in the Breakthrough Generations Study. *Am J Epidemiol*. 2014 Aug 1;180(3):245-50.
104. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatsani N. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol Int*. 2014 Apr;31(3):394-400.
105. Hampton SM, Morgan LM, Lawrence N, Anastasiadou T, Norris F, Deacon S, et al. Postprandial hormone and metabolic responses in simulated shift work. *J Endocrinol*. 1996 Nov;151(2):259-67.
106. Ribeiro DC, Hampton SM, Morgan L, Deacon S, Arendt J. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. *J Endocrinol*. 1998 Sep;158(3):305-10.
107. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014 Jun;63(6):1860-9.
108. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlman TM, Stothard ER, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Dec 2;111(48):17302-7.
109. Bandin C, Scheer FA, Luque AJ, Ávila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes (Lond)*. 2015 May;39(5):828-33.
110. Cella LK, Van Cauter E, Schoeller DA. Effect of meal timing on diurnal rhythm of human cholesterol synthesis. *Am J Physiol*. 1995 Nov;269(5 Pt 1):E878-83.
111. Keim NL, Van Loan MD, Horn WF, Barbieri TF, Mayclin PL. Weight loss is greater with consumption of large morning meals and fat-free mass is preserved with large evening meals in women on a controlled weight reduction regimen. *J Nutr*. 1997 Jan;127(1):75-82.
112. Morgan LM, Shi JW, Hampton SM, Frost G. Effect of meal timing and glycaemic index on glucose control and insulin secretion in healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2012 Oct;108(7):1286-91.
113. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Nov;125(9):423-32.
114. Beebe CA, Van Cauter E, Shapiro ET, Tillil H, Lyons R, Rubenstein AH, Polonsky KS. Effect of temporal distribution of calories on diurnal patterns of glucose levels and insulin secretion in NIDDM. *Diabetes Care*. 1990 Jul;13(7):748-55.

Огляди

115. Boden G, Chen X, Urbain JL. Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production. *Diabetes*. 1996 Aug;45(8):1044-50.
116. Gubin DG, Nelaeva AA, Uzhakova AE, Hasanova YV, Cornelissen G, Weinert D. Disrupted circadian rhythms of body temperature, heart rate and fasting blood glucose in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Chronobiol Int*. 2017;34(8):1136-1148.
117. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018 Mar 1;33(2):138-150.
118. Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, Cardinali DP. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):182-90.
119. Leslie M. Circadian rhythms. Sleep study suggests triggers for diabetes and obesity. *Science*. 2012 Apr 13;336(6078):143.

(Надійшла до редакції 24.02.2020 р.)

Роль молекулярного годинника циркадіанних ритмів у патогенезі метаболічного синдрому

І.П. Кайдашев

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Резюме. Метаболічний синдром об'єднує порушення метаболізму, що призводять до збільшення маси тіла із супутнім системним запаленням. Важливим є виявлення патогенетичних зв'язків між порушеннями обміну глюкози, ліпідів, окислювальним стресом, запаленням і збільшенням маси тіла та молекулярними механізмами циркадіанного годинника. В огляді наведено сучасні дані щодо забезпечення циркадіанних ритмів (ЦР) за участю центрального та периферичних пейсмеркерів, їх молекулярних складових та й ієрархії. Головні чинники порушень ЦР — зміна тривалості циклів «світло-темрява», порушення світлового режиму, тривалості сну, вживання їжі в другій половині дня. Порушення ЦР викликає зниження толерантності до глюкози, підвищення інсулінорезистентності тканин, порушує всмоктування, транспортування та депонування ліпідів в організмі та призводить до накопичення надлишків енергії. Такі метаболічні порушення відбуваються паралельно з підвищенням рівня системного запалення: продукування прозапальних хемо- і цитокінів, активації імунних клітин.

Зроблено висновок, що порушення ЦР призводить до метаболічних порушень і системного запалення, що відповідає поняттю «метаболічного синдрому».

Ключові слова: метаболічний синдром, молекулярний годинник, запалення, обмін вуглеводів.

The role of the molecular clock of circadian rhythms in the pathogenesis of metabolic syndrome

I.P. Kaidashev

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Abstract. Metabolic syndrome combines metabolic disorders that lead to weight gain with concomitant systemic inflammation. It is important to identify the pathogenetic links between the disrupted metabolism of glucose, lipids, oxidative stress, inflammation and weight gain, as well as the molecular mechanisms of the circadian clock. The review provides the contemporary data on ensuring the circadian rhythms (CR), involving central and peripheral pacemakers, their molecular component and hierarchy. The main factors in the CR disruption are changes in the duration of light-dark cycles, disturbance of light regime, duration of sleep, food intake in the afternoon. Disruption of the CR causes a decreased glucose tolerance, an increased insulin resistance of tissues, and impairs absorption, transport and deposition of lipids in the body, leading to the accumulation of excess energy. Such metabolic disorders occur in parallel with an increased level of systemic inflammation: the production of proinflammatory chemo- and cytokines, activation of immune cells.

It has been concluded that the CR disorder leads to metabolic disruptions and systemic inflammation, which corresponds to the concept of metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, molecular clock, inflammation, carbohydrates metabolism.

О щитовидной железе: от древности до наших дней

**С.И. Рыбаков,
Е.Я. Гирявенко**

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

Представления о щитовидной железе восходят к глубокой древности. Однако тиреологическое — научно обоснованное учение о щитовидной железе, является сравнительно молодым разделом эндокринологии, который сформировался и получил развитие в XIX-XX ст. Упоминания о щитовидной железе и ее заболеваниях содержатся в древних медицинских текстах Китая, Греции, Индии, Египта, Европы. Зоб, в связи с его наглядностью и распространенностью во многих регионах, всегда привлекал внимание окружающих. Нередко он изображался на картинах и рисунках исследователей и художников. Сразу следует оговориться, что все упоминания о «зобе» как заболевании щитовидной железы в прошлые века относительно условны. Сюда включались, помимо собственно патологии щитовидной железы, различные воспалительные, опухолевые и прочие заболевания шеи, лимфатических, слюнных желез, мягких тканей шеи, шейного отдела пищевода и т.д. Даже описание в XIV ст. щитовидной железы как самостоятельного органа не способствовало формированию четких представлений о ее функциях и тиреоидной патологии с присущими функциональными и клинично-морфологическими характеристиками. Лишь с началом XIX века стало формироваться учение о функциях, структуре, вариантах

заболеваний щитовидной железы, их причинах, патогенезе, методах диагностики и направленного лечения.

Данное сообщение имеет целью описание эволюции представлений о щитовидной железе как самостоятельном органе внутренней секреции, ее структуры, функций, их характеристик, особенностей, параллельно воздавая должное памяти исследователей, изучавших этот орган. В рамках журнальной статьи подобная попытка представляется мало реальной с учетом масштабов проблемы, поэтому многие вопросы вынужденно освещаются предельно кратко. В связи с этим, за небольшими исключениями, ограниченно затрагиваются проблемы патологии щитовидной железы, которые были предметом описания в многочисленных монографиях и обзорах и многие из которых еще ждут своих авторов.

Первые упоминания о зобе содержатся в китайских источниках, датированных примерно 2700 гг. до н.э. Император Shen-Nung (2638-2698 до н.э.) в книге «Pen-Tsao Tsing» («Трактат о травах и корнях») детально описал опухоли шеи, которые с успехом лечились кореньями и травами, в частности морскими водорослями [1]. Правда, высказываются сомнения в существовании этой исторической фигуры. Параллельно существуют ссылки на то, что сведения о зобе датируются 3500 г. до н.э. [1-3]. Примерно в это же время целитель Huang-Ti Nei Ching (2697-2597 гг. до н.э.) сообщал о двух видах опухолей шеи, вызванных, как он счи-

* 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

Лекції

тал, скоплением воздуха (собственно опухоли) и скоплением крови (воспалительные). Позднее Shan Khai Tsing (770-220 гг. до н.э.) связывал появление опухолей на шее, уже можно определенно сказать — зоба, с качеством потребляемой питьевой воды в горных районах. Он писал: «Не живи долго в горах, где черная земля и талая вода; от долгого питья такой воды будет зоб» [4]. Через некоторое время было обращено внимание на сочетание зоба с нарушениями умственных способностей. Известный китайский историк и врач Ge-Khun (317-419 гг. до н.э.) рекомендовал лечение зоба сарагасовыми водорослями, губками, ламинариями, а Shen Shi-Fan (420-501 гг. до н.э.) — употреблением в пищу сырой щитовидной железы оленя. Позднее, в 85 г.н.э., врач Tshui Chin-Thi дифференцированно описывал опухоли шеи и выделял «солидные» (злокачественные?) новообразования, которые считались неизлечимыми, и «подвижные» (доброкачественные?), излечимые. Вряд ли он представлял, из какого органа они исходили. Тенденция употреблять для лечения зоба морские водоросли и щитовидные железы животных сохранялась в Китае на протяжении столетий. Например, уже в период позднего средневековья император Кан-си из династии Цин предписывал своим поданным в Мукдене (район йодного дефицита) употреблять в пищу не менее 2 кг морской капусты в год; в результате в этом регионе был почти ликвидирован эндемический зоб [1-10].

В своде документов индийской медицины — Аюрведа, появление которого относят к XIV веку до н.э., зоб назывался «galaganda», и описывались его признаки. Один из основоположников аюрведческой медицины Ashpay Charaka оставил трактат «Charaka Samhita», в котором подробно описал зоб (galaganda) и даже привел его классификацию. Были выделены три типа заболевания: Vataja, симптомы которого были сходны с описываемым ныне гипертиреозом, Karphaja — соответствующий гипотиреозу, и Medaja — тиреоидная киста. Для предупреждения «гипотиреоидного зоба» он рекомендовал включение в рацион достаточного количества молока, риса, зеленого горошка, сока сахарного тростника, огурцов и предостерегал от употребления кислых продуктов, которые могли усугубить течение заболевания. Параллельно другими врачами предлагался ряд препаратов

растительного происхождения для усиления основного обмена, средства, обладающие диуретическим эффектом, для уменьшения отеков. Для лечения «гипертиреоза» также рекомендовался ряд растительных препаратов. Индийские врачи у больных с зобом выделяли отеки с образованием вдавлений и без, отеки лица, стоп. Они ошибочно считали, что отеки являются причиной развития зоба, а не наоборот. Все эти данные можно условно рассматривать как зачаточные сведения о функциях щитовидной железы [4, 5, 8, 11, 12].

Об опухолях шеи упоминается в древнейшем египетском Ebers Papyrus (1500 г. до н.э.). В нем содержится описание опухолей шеи, в том числе, очевидно, зоба, и отмечается, что их лечили, возможно, хирургическим путем или прикладыванием солевых примочек. На сохранившихся изображениях царицы Клеопатры специалисты усматривают у нее утолщение и сглаженность контуров шеи, что связывают с наличием зоба [13-16].

В Европе большое внимание исследователей привлекал район Альп, где распространенность опухолей шеи — зоба достигала значительных масштабов, тогда как на средиземноморском побережье этого не наблюдалось. Данный факт в I-III в.н.э. неоднократно отмечали выдающиеся поэты и философы Греции, Рима Ювенал, Витрувий, Овидий, Плиний. Они связывали появление опухолей шеи у жителей этих регионов с характером потребляемой питьевой воды и указывали на наличие у некоторых признаков кретинизма, задержки умственного развития и упоминали о применении высушенных водорослей [1, 2, 6, 17, 18]. На этот период приходится также жизнь и деятельность ряда выдающихся предшественников медицинского мира, которые уделяли внимание зобу — Hippocrates (460-337 гг. до н.э.), Galen (130-200 гг. н.э.), Celsus (25 г. до н.э. — 50 г.н.э.).

Одни из самых ранних упоминаний о зобе в греческой медицине принадлежат Hippocrates и Plato [2]. Они описывали щитовидную железу вместе со слюнными железами и тимусом и считали, что она имеет губчатое строение и предназначена для увлажнения дыхательных путей. Происхождение зоба связывалось с употреблением воды из тающих снегов. В своей книге «Glandule» он писал, что при заболеваниях желез шеи они становятся «бугристыми, утолщен-

ными и вызывают струму» [19-21]. Выдающийся врач, хирург, философ Cl. Galen (129-200 н.э.) [2] высказал иную точку зрения. Он предположил, что губчатая структура этих желез больше предназначена для всасывания, чем для секреции, и считал, что зоб выполняет буферную функцию между мозгом и сердцем и является грыжевидным выпячиванием гортани. Он выделял железу в качестве самостоятельного органа. Cl. Galen знал о существовании гипофиза и предложил теорию «транспорта жизненной теплоты к нервам и зобу», т.е. это были первые зачаточные мысли о существовании гипофизарно-тиреоидной регуляции. Он описал двух мальчиков, которые после операции по поводу опухоли шеи потеряли голос, и подчеркнул важность предупреждения повреждения возвратных нервов в подобных операциях [22-24].

Выдающийся врач А. Celsus (25 до н.э. — 50 н.э.) высказал предположение об отличии зоба от других опухолей шеи, но подтверждение эта точка зрения получила лишь в средние века. А. Celsus в своем восьмитомном труде «De Re Medica» (Кн. 6, Гл. 6, 13) отмечал, что зоб расположен перед гортанью, под кожей, может иметь паренхиматозную или кистозную структуру, содержит жидкость, подобную меду. Последний тип он предлагал лечить хирургическим путем, а при невозможности использовать каустическую соду [16]. Известный поэт-сатирик древности, автор 16 поэм, объединенных в 5 томах, D. Juvenal оставил меткое упоминание о существовании эндемического зоба: «Кто в Альпах удивится шее набухшей» [4, 8, 10, 25]. Существовало несколько обозначений зоба, хотя его в этот период не отличали от других опухолей шеи. В частности, Hippocrates использовал термины «gongrona», «choiron», Celsus — «bronchocele», римские медики — «tumors gutturis», «guttur tumidum».

Период между началом современного летоисчисления и средневековым Возрождением отмечен сравнительно небольшими достижениями в изучении щитовидной железы. Aetii of Amideni (527-665) — один из первых византийских христианских врачей и писателей VI века, оставил после себя 17 книг по медицине, скомпонованных в 4 блока по разным разделам. В частности, он описал «зобоподобное утолщение шеи», экзофтальм при некоторых зобах. Сам зоб он рассматривал как аневризму. Предполагают, что он

выполнил одну из первых тиреоидэктомий. По другим источникам, Aetii ссылаясь на римского хирурга Leonidas, который произвел эту операцию и предупреждал об опасности повреждения «голосовых нервов». Однако он сдержанно относился к возможностям оперативного лечения зоба [2, 8, 26, 27]. Paulus of Aegineta (665-690) описал несколько форм зоба: «стеатоматозный» (жировой), гиперпластический, «медовый», заполненный густым тягучим содержимым, подобным меду. Вообще все опухоли шеи он определял как бронхоцеле, т.к. наиболее распространенным в прошлом наименованием их было «целе». Ему принадлежит семитомное руководство по медицине, которое охватывало почти все разделы патологии на уровне знаний того времени. Оно оказало большое влияние на развитие медицины, в том числе арабской [2, 28, 29].

Имеются другие многочисленные греческие тексты, в которых приводятся сведения об определенной эндемичности «опухолей шеи», их структуре, наличии сопутствующего экзофтальма при некоторых из них. Интересная деталь — наличие экзофтальма сочеталось с возбудимостью, изменениями настроения, снижением работоспособности. В этот же период появляются многочисленные изображения зоба на иконах, картинах, скульптурах византийских художников [6, 27, 28, 30, 31].

Описания зоба неоднократно появлялись в трудах ученых таджикско-персидского Востока. В частности, выдающийся хирург Albucasis (1013-1106) разделял зобы на врожденные и приобретенные, также считал их грыжей глотки, нередко имеющей характер абсцесса. Зоб, достигший значительных размеров, он рекомендовал оперировать. Предполагают, что он первым разработал технику и выполнил тиреоидэктомию под обезболиванием опиумом. Avicenna (980-1037) в знаменитом труде «Канон врачебной медицины» указывал на связь «увеличения объема шеи» с экзофтальмом и считал это проявлениями единого заболевания, которое сочетается с повышенным аппетитом, отсутствием чувства насыщения даже после обильной пищи. Экзофтальм он объяснял слабостью мышц орбиты. Другой известный врач Al-Jurjani в своем труде «Treasury of the King of Khwarazm» (1110) значительное место уделил описанию зоба, в частности отмечал связь зоба с экзофтальмом [29, 32-34].

Лекції

Во времена раннего средневековья зоб оставался объектом интереса представителей различных медицинских школ. Так, Rodgerius Salerniatans (1179), Gilbertus Anglicus (1249), Bruno di Longbrudo (1252) и др. продолжали изучать связь возникновения зоба с условиями проживания, режимами питания населения, в частности в Альпах [5]. На этом основании предлагались различные способы лечения, включая рекомендации использовать различные травы, водоросли и даже морскую воду [5, 16, 35]. Позднее Paracelsus (1439-1541) впервые высказал предположение о связи зоба с наличием некоторых минералов в питьевой воде; правда, ошибочно он считал, что это был сульфид железа. Он также предполагал, что существует тесная связь между эндемическим зобом и кретинизмом, считая последний следствием зоба [4, 16, 18, 36]. Уже в этот период появлялись сведения, что распространенность зоба не ограничивается отдельными регионами Европы. М. Polo [37] в 1271 г. во время своего путешествия в Китай описал многочисленные случаи зоба у жителей провинции Туркан (Туркмения) и указал на их связь с характером употребляемой питьевой воды. На американском континенте еще в доколумбовскую эпоху также обнаруживали нередкие случаи зоба, который называли «scoto» [38]. Параллельно с реальными представлениями о природе зоба даже среди представителей научного мира имели хождение разные фантастические взгляды на причины его появления, структуру, влияние на организм. В частности, считали, что зоб развивается в результате интенсивной физической работы, возникает у женщин при родах и «натуживании», у людей с желчным, вздорным характером; высказывались мнения о влиянии фаз луны на возникновение зоба, а лечить пытались путем прикосновения к зобу руки короля [39].

Очевидно, первой реальной попыткой вычленив увеличение щитовидной железы из общего понятия «зоб» следует считать исследование итальянского анатома, хирурга Mundino de'Liuzzi (1270-1326). Его заслугой явилось возрождение анатомии как науки о строении человеческого тела с помощью секционной практики, вскрытий. В своем труде «Anothomia of Mundius Liucius» (1316), выдержавшей 40 изданий, в главе о сосудах шеи он описал две железы, которые получили название «миндалевид-

ное тело», «миндалины». Они располагались под передними мышцами шеи, ниже гортани. Функция их, по мнению автора, состояла в увлажнении трахеи, сохранении формы (контуров) шеи и в защите расположенных глубже сосудов [40]. Позднее, в XV-XVI в. некоторые анатомы (Achillini, Massa, Zerbus) пытались доказать, что автор имел в виду расположенные выше истинные миндалины. Известный анатом Berengario da Carpi, комментируя труд Mundini, доказал, что описанные железы не могли быть миндалинами и, как оказалось впоследствии, представляли две доли железы, которая спустя 200 лет была идентифицирована как щитовидная [40, 41]. В течение последующих нескольких столетий щитовидная железа как самостоятельный орган особенно не привлекала внимания исследователей.

Перелом наступил во времена Ренессанса, в XVI-XVII ст. выдающийся анатом Andreas Vesalius (1514-1564) в семитомном иллюстрированном труде «De Humani Corporis Fabrica Libri Septem» (1543) [42], как считали, впервые описал щитовидную железу. Он указал, что она состоит из двух отдельных частей (долей), достаточной величины, грибообразной формы, расположенных по бокам основания гортани, имеет «сочную, мясистую» структуру, с многочисленными сосудами на поверхности; предназначена для увлажнения трахеи. Назвал он эти образования «glandulae larynges» [2, 16, 42]. A. Vesalius был активным последователем взглядов Galen и в области изучения и преподавания анатомии значительно превзошел его. Он занимал университетскую кафедру в Падуе, но в результате нападок собственного учителя J. Sylvius и ученика R. Columbus вынужден был покинуть Университет, сжечь свой труд и перебраться в Испанию. R. Columbus (1516-1559) [43] также дифференцировал щитовидную железу от других органов шеи. Он отмечал, что она крупнее у женщин, чем у мужчин, у некоторых женщин она оттесняет гортань впереди за счет расположения под ней. R. Columbus «унаследовал» кафедру A. Vesalius в Университете, где читал лекции и практиковал как хирург и анатом, в числе его пациентов был Michelangelo. Спустя почти два столетия было установлено, что честь первого детального описания щитовидной железы принадлежит одному из гигантов Ренессанса Леонардо да Винчи (1452-1519). В 1510 г.

он, изучая анатомию в госпитале Св. Марии в Милане, выполнил свыше 30 вскрытий и сделал серию детальных зарисовок щитовидной железы и окружающих ее анатомических структур. К сожалению, они пропали и были обнаружены лишь в XVIII столетии. Не имея представлений о функции железы, автор считал, что она выполняет косметическую роль и фиксирует трахею [25, 44, 45]. Позднее В. Eustachius (1520-1574) [22, 46] описал перешеек щитовидной железы — *isthmus*, и указал, что она является единым органом. Параллельно с ним J. Casserio (1545-1616) оставил одно из первых топографо-анатомических описаний этого органа в виде образования подковообразной формы, расположенного кпереди от гортани и трахеи, состоящего из двух частей и лишённого выводного протока [47, 48]. Эти взгляды окончательно подтвердил G. Morgagni (1682-1771), указавший, что железа состоит из двух долей, соединённых перешейком [22]. Наличие зоба и признаков тиреоидной недостаточности (кретинизма) привлекало внимание многочисленных живописцев — Микельанджело, Дюрера и др., в своих картинах отразивших характерные признаки этой патологии.

Выдающийся английский врач Т. Wharton (1614-1673) в своем труде «*Adenographia...*» (1656) [49], наряду с описанием надпочечников, поджелудочной железы, 5 страниц посвятил щитовидной железе. С учетом топографии он предложил именовать ее «*thyroid gland*» (*thyreos* — греч. *shield*, щит), но считал ее двумя отдельными железами. Ему также принадлежит заслуга описания средних размеров, веса железы. Он предполагал, без уточнения, что ей присуща специфическая секреторная функция, но, находясь в плену предшествующих заблуждений, оставался в уверенности, что она предназначена для поддержания формы, согревания и увлажнения органов шеи [24, 45, 50, 51].

Зачатками представлений о секреторной функции щитовидной железы явились работы выдающегося физиолога, анатома, ботаника А. von Haller (1728-1778) [16, 50, 52], который считал, что щитовидная железа, тимус, селезенка являются беспротоковыми железами, которые выделяют какие-то вещества, поступающие в кровоток и влияющие на функционирование организма. К аналогичным выводам пришел Т. de Bordeu (1722-1776). Он предположил, что

эти гипотетические вещества выделяются не только железами, но и каждым органом, и суммарно они интегрируют деятельность организма. Он также обратил внимание на распространенность зоба в некоторых альпийских районах и отмечал, что женщины болеют чаще и железа у них достигает больших размеров, чем у мужчин [2, 50, 53].

Однако даже с началом XIX века по-прежнему оставалось неизвестным истинное функциональное предназначение щитовидной железы. Так, анатом Н. Lushka (1802-1874) рассматривал ее как «подушку», предохраняющую дыхательные пути, сосуды и нервы шеи, а N. Merkel (1857) считал, что она укрепляет гортань и модулирует голос, т.е. они повторяли высказывания, сделанные еще в древности. S. Schreger (1768-1883) описал особенности кровоснабжения железы и высказал предположение, что она выполняет роль своеобразного шунта, предохраняющего головной мозг от внезапных изменений кровообращения [5, 50].

Девятнадцатый век открыл эпоху интенсивного изучения щитовидной железы, познания сущности протекающих в ней физиологических и патологических процессов. В 1802 г. итальянский исследователь J. Flaiani (1741-1808) описал два случая сочетания зоба с тахикардией [54]. Аналогичные данные сообщил через 8 лет итальянский ученый — А. Testa (1756-1814) [55], но ни тот, ни другой не усматривали связи между этими клиническими признаками. Пальма первенства в описании этих состояний с попытками трактовать их как единое заболевание принадлежит британскому врачу G. Perry (1755-1822) [56], который начиная с 1786 г. наблюдал 8 больных «с увеличенной щитовидной железой и частыми сердечными сокращениями»; у первого из них был экзофтальм. Эти данные были опубликованы лишь через 3 года после его смерти в 1825 г. Ирландский клиницист R. Graves (1797-1863) [57] в 1835 г. сообщил о 3 женщинах с увеличенной щитовидной железой, тахикардией и экзофтальмом у одной из них. И, наконец, в марте 1840 г. выдающийся врач, организатор здравоохранения Karl von Basedov (1799-1854) [58] из Мерзебурга (Германия) сообщил о 3 больных «с экзофтальмом на почве гипертрофии клетчатки орбиты, зобом и учащенным сердцебиением». Эти три классических признака тиреотоксического зоба

Лекції

вошли в историю медицины под названием «мерзбургская триада». К. von Basedov описал другие симптомы заболевания, такие как дрожание, потливость, исхудание, слабость, непереносимость тепла, диарея, претибиальная микседема. Фактически указанные авторы, сознательно или нет, пришли к предположениям о функции щитовидной железы, в данном случае повышенной, и влиянии ее на состояние организма. Их исследованиями было положено начало изучению феномена повышенной функции щитовидной железы — гипертиреоза (тиреотоксикоза), но предстояло более детально выяснить предназначение железы, вопросы регуляции ее деятельности, какие вещества вырабатываются ею и как они влияют на организм. После работ названных авторов появилось еще несколько подобных сообщений, а в 1886 г. р. Moebius [59] выдвинул тиреогенную теорию, согласно которой «...болезнь Грейвса является результатом интоксикации организма, связанной с нарушением тиреоидной активности». В истории медицины до настоящего времени не прекращаются споры: кому принадлежит приоритет в открытии и описании тиреотоксического зоба. Отражением их являются различные эпонимы, более 20, употребляемые для его обозначения. В Европе, в т.ч. в Германии, он носит название «болезнь Базедова», в Великобритании и англоязычных странах — «болезнь Грейвса», в Италии — «болезнь Перри – Флаяни».

Вопросы о предназначении щитовидной железы, ее функциях в норме и патологии оставались актуальными на протяжении всего XIX ст. Так, в 1829 г. А. Соорег выдвинул предположение, что щитовидная железа является крупной лимфатической железой и выделяет секрет в грудной лимфатический проток [2]. Т. King (1809-1847) [60], которого многие исследователи считают «отцом эндокринологии», выдвинул идею внутренней секреции щитовидной железы и предположил, что в ней продуцируются какие-то жизненно важные вещества (*vital material*), поступающие в лимфатические железы шеи, а затем в венозный кровоток; их выделение усиливается в экстренных ситуациях, при надавливании, массаже мышц шеи. Известный британский отоларинголог немецкого происхождения F. Semon (1849-1921) [61] подошел к этим вопросам с противоположной стороны. Он в 1883 г. указал, что такие патологические состояния, как

микседема, кретинизм, кахексия струмиприва являются следствием утраты функции щитовидной железы. В эти годы швейцарский физиолог М. Schiff (1823-1896) [62] в серии опытов на собаках и морских свинках в 1856 г. продемонстрировал, что тиреоидэктомия приводила к смерти всех животных в течение 7-8 дней, но это сообщение в течение 28 лет оставалось без внимания. Повторив опыты в 1884 г., он показал, что путем пересадки участков ткани железы в брюшную полость удавалось сохранить жизнь животных после тиреоидэктомии. Это послужило основанием для предположения, что железа выполняет дезинтоксикационные функции, а тиреоидэктомия приводит к токсемии [2, 63].

Представления о недостаточности щитовидной железы — гипотиреозе пришли несколько позднее. Англичане W. Gull в 1873 г. [64] и W. Ord в 1878 г. [65] впервые описали клинику гипотиреоза, и последний предложил термин «*mixedema*». Причиной подобного состояния они считали отсутствие или атрофию щитовидной железы. Однако, как оказалось, у них был предшественник — W. Hoefler [66], который усматривал причины появления зоба в качестве воздуха, воды, потребляемой пищи в определенных районах. О подобном явлении он сообщал еще в 1657 г. К этому следует добавить, что на 23 года раньше, чем W. Gull, англичанин Т. Curling в 1850 г. [67] описал два случая врожденного отсутствия щитовидной железы, сопровождавшихся соответствующей симптоматикой.

В изучении тиреоидной недостаточности исключительно важная роль принадлежит хирургам, которые наблюдали последствия удаления щитовидной железы. Полученные ими данные позволили установить ее жизненно важное значение для человеческого организма, детально изучить клинику и течение гипотиреоза и предложить методы лечения. Раньше, чем W. Gull и W. Ord, в 1867 г. P. Sick [68] из Штутгарта описал послеоперационный гипотиреоз у 10-летнего мальчика. Особо следует упомянуть имена Т. Kocher [69] и J. Reverden [70]. Последний совместно со своим двоюродным братом в 1882 г. сообщили о нескольких больных, у которых после тиреоидэктомии развились типичные признаки гипотиреоза, вплоть до «кретинического состояния». Подобное состояние они охарактеризовали как «*operative mixedema*». Информированный об этих находках Т. Kocher

провел срочное обследование двух групп оперированных им больных. Из 30 пациентов, перенесших резекцию щитовидной железы, 28 чувствовали себя хорошо. У 17 из 18 больных после тиреоидэктомии отчетливо наблюдалось состояние, подобное описанному P. Sick и J. Reverden, т.е. выраженный гипотиреоз. Т. Kocher назвал его «*cahexiae strumiprivaе*». Эти данные он представил в докладе «Экстирпация зоба и ее последствия» на XII Конгрессе немецких хирургов в 1883 г. В последующем все три состояния и обозначающие их термины были признаны идентичными и являлись следствием отсутствия функции щитовидной железы, в первую очередь ее экстирпации [61, 69]. Интервал между сообщениями Т. Kocher и J. Reverden о наблюдаемых эффектах составил несколько месяцев, что послужило причиной длительных споров указанных авторов о приоритете. В настоящее время наиболее употребляемым является термин «гипотиреоз». Отсутствие четких представлений о функции железы не способствовало пониманию причин развития гипотиреоза, за исключением тиреоидэктомии. Даже сам Т. Kocher считал, что он возникает вследствие нарушений дыхания, которые вызываются повреждением трахеи в результате перевязки шейных сосудов и экстирпации железы.

Значительный вклад в исследование функции щитовидной железы сделал известный английский патофизиолог, хирург V. Horsley (1857-1916) [2, 71, 72]. Он, будучи членом Комитета по изучению гипотиреоза, в серии экспериментов, выполненных в 1884-1886 гг., подтвердил идентичность микседемы и последствий хирургического удаления щитовидной железы, провел тщательное изучение морфологических изменений в организме после тиреоидэктомии и подтвердил, что наблюдаемые изменения связаны с нарушениями продукции субстанций (гормонов), вырабатываемых железой. V. Horsley был одним из основоположников метода лечения гипотиреоза путем введения экстрактов из ткани щитовидной железы, который получил развитие в работах его ученика I. Murray. Продолжив эксперименты M. Schiff по трансплантации фрагментов железы тиреоидэктомизированным животным, он способствовал внедрению этого метода для лечения гипотиреоза. Позднее сын Т. Kocher, профессор хирургии Albert Kocher [73], подтвердил высокую эффек-

тивность лечения гипотиреоза у нескольких сотен больных методом трансплантации фрагментов щитовидной железы

С началом XIX века значительно возрос интерес к эндемическому зобу, что было связано с его массовостью во многих регионах, неблагоприятными последствиями (отставание в умственном развитии, кретинизм), отсутствием эффективных методов профилактики и лечения. Эти вопросы из сферы интересов отдельных исследователей переместились в круг государственных проблем в ряде стран. Так, Наполеон Бонапарт распорядился о проведении тщательного обследования новобранцев, призываемых в его армию, т.к. до 30% подобных контингентов оказывались непригодными к службе в армии в связи с наличием больших зобов и признаков кретинизма. В 1845 г. король Сардинии Карл Альберт создал специальную комиссию для обследования своих подданных. Аналогичная комиссия была учреждена во Франции в 1864 г. После ее 10-летней работы было выявлено 370 403 больных (>20 лет) с зобом и дополнительно 120 000 — с признаками кретинизма; население Франции составляло 36 млн [2, 5, 50].

Известная с глубокой древности распространенность зоба в определенных регионах и подтверждение, что именно она сопровождается увеличением щитовидной железы, породило многочисленные вопросы о происхождении этого феномена. Наиболее часто высказывалась мысль о связи зоба с характером потребляемой питьевой воды и наличием или отсутствием в ней каких-то гипотетических веществ. Другим существенным моментом являлся наблюдаемый положительный лечебный эффект от применения морских водорослей. Высказывались также предположения о роли известковых почв в районах зобной эндемии, дефицита магния, железа и др.

Французский исследователь J. Saint-Lager (1867) [74] проанализировал данные 378 публикаций, посвященных эндемическому зобу, и установил 43 этиологических фактора заболевания. Из них 19 усматривали причины развития зоба в связи с потреблением некачественной воды с дефицитом каких-либо минералов или присутствием неизвестных соединений, 11 — с возможными неблагоприятными атмосферными воздействиями (температура, влажность, недостаточность солнечного облучения и др.),

Лекції

6 — с нарушениями питания, антисанитарией, бедностью, 7 — с алкоголизмом, внутрисемейными браками.

Начало XIX столетия ознаменовалось важным открытием, сыгравшим большую роль в изучении щитовидной железы, ее физиологии, создании новых методов лечения зоба. В 1811 г. французский химик В. Courtois [75-77], работая над получением селитры, необходимой для производства пороха для наполеоновской армии, обнаружил, что после сжигания морских водорослей и прибавления к золе серной кислоты выделяются пары фиолетового цвета, которые оседали на охлажденной поверхности в виде черно-серых блестящих кристаллов. Он отправил свою находку выдающемуся химику J. Gay-Lussac [78], который идентифицировал ее как новый элемент периодической таблицы и назвал йодом (греч. *ioeides* — фиолетовый). Эти данные были подтверждены другим крупным французским химиком Н. Davy [78].

Йоду, как выяснилось впоследствии, принадлежит исключительная роль в нормальном функционировании щитовидной железы и как средству для диагностики и лечения ее заболеваний. В 1816 г. W. Prout [79] и в 1820 г. J. Coindet [80] независимо применили препараты йода для лечения зоба. Последний, выступая с докладом 25.07.1820 г. на заседании Швейцарского общества естествоиспытателей, эмпирически обосновал подобный подход известными на протяжении многих веков способами лечения зоба высушенными морскими водорослями. В 1819 г. [29] в них обнаружили высокое содержание йода, что окончательно подтолкнуло J. Coindet к установлению патогенетически обоснованной связи между йодом и эндемическим зобом. В своем сообщении J. Coindet остановился также на описании патологической анатомии аденоматозного зоба, подчеркнул значимость щитовидной железы для организма, хотя функция ее оставалась неясной, и сообщил о результатах лечения йодом 150 больных. Указанная зависимость была также обнаружена французским горным инженером J. Boussingault [81], который отмечал высокую частоту зоба в горных районах с дефицитом йода в почве и воде и снижение частоты заболеваний там, где эти явления не наблюдались. В частности, он обнаружил высокое содержание йода в соли из заброшенных шахт, которую упо-

требляло местное население, и в этих районах эндемический зоб встречался гораздо реже. На основании своих исследований, проведенных в ряде районов Южной Америки, в 1833 г. он предложил использовать йодированную соль для лечения этой патологии.

Лечебное применение йода на первых порах получило достаточно широкое распространение. Даже сам Т. Kocher практиковал не только прием йода, но и непосредственное его введение прямо в железу. Однако вскоре лечение йодом встретило противодействие со стороны многих врачей из-за побочных эффектов, вызываемых этим средством. Пионер применения йода J. Coindet в группе описываемых им больных отмечал у части из них возникновение сердечно-сосудистых расстройств, нарушений менструального цикла, кахексии, интоксикации. Снижение принимаемых доз йода, методики прерывистой терапии приводили к устранению побочных эффектов. J.-L. Prevost (1790-1850) [82], проводя лечение постепенно снижающимися дозами и назначая йод в дозах 2,0-0,9 мг, отмечал положительные результаты и также пришел к выводу, что развитие зоба, очевидно, связано с дефицитом йода и брома в питьевой воде. Профилактически назначаемые небольшие дозы способны предотвратить развитие зоба. В 1846 г. он совместно с итальянским исследователем А. Maffoni предложил теорию, согласно которой эндемический зоб является следствием йодной недостаточности. В 1829 г. J. Lugol, который занимался лечением *scrofulos* (в это понятие широко включали шейные лимфадениты туберкулезной и другой этиологии, и в том числе зоб) использовал водный раствор йодистого калия и отметил уменьшение размеров щитовидной железы [29, 51].

Особо должна быть отмечена роль французского исследователя G. Chatin (1813-1901) [83], который показал, что «природный» йод (в воде, растениях, пищевых продуктах) в достаточном количестве способен предупредить развитие зоба. Он выяснил, что йод является универсальным элементом, который содержится в природе повсеместно, но в различных количествах. Содержание его в воде в районах эндемического зоба оказалось низким. Произведенными расчетами было установлено среднее содержание йода в продуктах, которые поступают в человеческий организм в течение суток, в районах, где отсутствовала зобная эндемия (суточная по-

требность), и там, где она существовала, и рекомендовано восполнять ее путем добавления препарата в питьевую воду. Французская академия наук учредила комиссию по изучению зоба, которая пришла к выводам, что малые количества йода не могут вызывать какие-либо изменения в живых организмах. В результате эти работы были признаны несостоятельными и забыты вплоть до начала XX ст.

Во второй половине XIX ст. значительное внимание уделялось изучению клинических аспектов тиреоидной патологии. В частности, были описаны ряд симптомов тиреотоксического зоба, высказывались предположения о его этиологии, по-прежнему оставался в центре внимания эндемический зоб. Из достижений этого периода следует отметить работы V. Horsley [71, 72], который представил данные о единой природе тиреоидной недостаточности — как послеоперационной, так и на почве эндемического зоба. Он детально описал течение послеоперационного гипотиреоза, выделил элементы гипопаратиреоза, связанные с тиреоидэктомией, и высказался в пользу существования секреторной функции железы. Был описан ряд «глазных» симптомов тиреотоксического зоба (Грефе, Мебиуса и др.). Убедительным подтверждением взглядов на тиреоидный генез тиреотоксикоза явились данные немецкого хирурга L. Rehn [84], который наблюдал отчетливую инволюцию симптомов тиреотоксикоза после резекции щитовидной железы.

Неослабевающим оставался интерес исследователей к роли йода и взаимоотношениям его со щитовидной железой. В 1896 г. E. Baumann [85] из Фрайбурга обнаружил высокое содержание йода в щитовидной железе в виде органического соединения и выделил из ее ткани вещество «йодотирин», содержащее около 10% йода; всего содержание йода в железе по его подсчетам колебалось в пределах 0,05-0,45%. В эксперименте эффект действия этого вещества был сопоставим с состоянием, наблюдаемым при нормальном функционировании щитовидной железы. Интересно, что T. Kocher незадолго до этого, в 1893 г., высказал мысль о возможном наличии йода в щитовидной железе. Результаты E. Baumann получили поддержку и разъяснения со стороны одного из крупнейших физиологов того времени, лауреата Нобелевской премии С. Cherrington (1897-1972), которые он позднее изложил в своей

классической монографии «Thyroid gland, its chemistry and physiology». A. Osvald [86] в 1901 г. выделил тиреоглобулин и выполнил серию интересных исследований по определению содержания йода в щитовидной железе в зависимости от возраста обследуемых, мест проживания, сезонных колебаний и пр.

Огромный вклад в изучение щитовидной железы принадлежит профессору D. Marine (1880-1976) [87], работавшему на протяжении многих десятков лет в ряде американских университетов. За плодотворную, многолетнюю научную деятельность его называли «Нестором тиреоидологии». Им выполнены детальнейшие экспериментальные исследования структуры, функции, анатомии, физиологии щитовидной железы. Одним из направлений его деятельности было изучение последствий резекции и тиреоидэктомии с аутоперитрансплантацией фрагментов железы и влияния препаратов йода на процессы регенерации и функции железы. Он четко установил, что йод является необходимым компонентом для нормального функционирования щитовидной железы и может служить средством профилактики эндемического зоба. Помимо дефицита йода, по его мнению, имеется еще ряд причин возникновения этого заболевания. Предложенный им способ профилактики эндемического зоба, впервые опробованный в одном из кантонов Швейцарии, привел к снижению заболеваемости среди школьников с 87,6% в 1919 г. до 13,1% в 1922 г. D. Marine явился инициатором и организатором проведения широкомасштабной профилактики зоба путем применения йодированной пищевой соли. Значительное внимание он уделял экзофтальмическому тиреотоксическому зобу, изучению некоторых зобогенных факторов (цианидов). В 1911 г. он на 12 лет раньше, чем S. Plummer, предложил применять препараты йода для лечения тиреотоксического зоба [2, 51, 87, 88].

Прогресс хирургии и эндокринологии как науки и ее практической ветви — эндокринной хирургии неразрывно связан с деятельностью великого ученого и хирурга T. Kocher. Практически нет ни одного раздела этих дисциплин, где бы он не оставил весомый след. Объектами его деятельности были почти все разделы клинической хирургии и эндокринной науки и практики. На протяжении всей его активной деятельности приоритетными направ-

Лекції

лениями являлись различные разделы тиреологии и, в частности, тиреоидной хирургии. Плодотворная научно-практическая деятельность Т. Kocher была увенчана присуждением ему в 1909 г. Нобелевской премии «... за работы по физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы».

В 1912 г. малоизвестный японский исследователь Н. Hashimoto [89] описал необычную форму хронического тиреоидита — лимфоматозный зоб. После почти 40-летней неизвестности эта работа открыла новое направление не только в эндокринологии, но и в клинической медицине в целом — учение об аутоиммунной патологии.

Одним из крупнейших достижений тиреологии начала XX ст. явилась идентификация и синтез основного гормона щитовидной железы — тироксина. Е. Kendall (1886-1972) в 1910 г., будучи сотрудником фармацевтической фирмы Parke, Davis & Co, получил задание выделить действующее начало щитовидной железы и принялся за работу. Вскоре он перешел в клинику Mayo в Рочестере, где продолжил свои исследования. 25 декабря 1914 г., испытав ряд методик, он получил кристаллическое вещество, которое сначала назвал йод-А. Средство оказалось эффективным в эксперименте на тиреоидэктомированных собаках и у больных с гипотиреозом, у которых наблюдалось улучшение общего состояния, повышение основного обмена, частоты пульса; при назначении больших доз возникали признаки тиреотоксикоза. К 1917 г. он накопил 7,0 г препарата, который был назван «тироксином», и представил описание его физических, химических, физиологических характеристик и способа получения [90, 91]. Существенной явилась проблема сырья — для получения 33,0 г препарата потребовалось 3 тонны щитовидных желез свиней. В последующем Ch. Harington [91, 92] детально описал и усовершенствовал методику Е. Kendall и добился получения тироксина в 20-кратно большем объеме, снизив стоимость его с 70\$ до 6,5\$. Он же осуществил химический синтез тироксина, по своим свойствам не отличавшегося от природного. Дальнейшие успехи в этом направлении ознаменовались получением американским исследователем J. Chalmers [93] в 1949 г. левовращающего изомера тироксина — L-тироксина, который оказался клинически более эффективным, чем его предшественник.

И наконец, в 1952 г. сотрудники Лондонского института медицинских исследований J. Gross и R. Pitt-Rivers [94] идентифицировали еще один тиреоидный гормон — трийодтиронин, который обладал еще более быстрым эффектом и высокой активностью по сравнению с тироксином. Большое значение для понимания физиологического функционирования щитовидной железы имело открытие в 1970 г. L. Braverman et al. [95] периферической конверсии тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3).

Почти одновременно с сообщениями о получении и синтезе тиреоидных гормонов появились сведения о существовании каких-то субстанций, влияющих на структуру и функцию щитовидной железы. Два американских исследователя В. Allen (1877-1963) [96] и Р. Smith (1884-1970) [97] практически одновременно в августе 1916 г. сообщили о почти идентичных результатах своих экспериментальных исследований, из которых явствовало, что гипопизэктомия оказывала тормозящее влияние на щитовидную железу, а введение экстракта гипопиза — стимулирующее. Их доклады были представлены на конференции в Сан-Диего, но Р. Smith буквально на две недели раньше опубликовал данные, что подобные исследования он проводил еще в 1914 г. В подобной ситуации, как нередко бывает в научном сообществе, возникли вопросы о приоритете, которые не прояснены до настоящего времени. Изучение эффектов гипопиза на щитовидную железу интенсифицировалось с 30-40-х гг. прошлого века, когда были получены первые очищенные препараты тиреотропного гормона гипопиза [98, 99] с последующим изучением его структуры, физиологических свойств, механизмов действия.

Чрезвычайно важную роль в изучении функциональной активности и регуляции деятельности щитовидной железы сыграло открытие гипоталамического тиреотропного гормона (TRH), или, как его еще называют, тиреотропин-рилизинг фактора (CRF). Чешским профессором V. Schreiber et al. в 1960-1964 гг. [100] было установлено, что TRH выделяется окончаниями нейронов, идущих из гипоталамуса и вступающих в контакт с портальной венозной системой гипопиза, откуда он поступает в кровоток и оказывает стимулирующее действие на соответствующую железу. Таким образом, было окончательно установлено единство нейроэн-

докринной системы регуляции в человеческом организме. В этот период разными исследователями в различных странах были получены гипоталамические факторы, стимулирующие активность других желез внутренней секреции через посредство гипофиза: кортикотропин-рилизинг гормон (CRH), рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LRF), рилизинг-фактор гормона роста (GRF) и др. [101, 102]. Таким образом, было сформулировано представление о существовании гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, как и для других эндокринных желез. Установление иерархии взаимоотношений в деятельности щитовидной железы, естественно, породило вопрос — как они осуществляются практически. Рядом исследователей с небольшими временными промежутками было установлено существование механизмов отрицательной обратной связи, которая реализуется путем стимулирующего или тормозящего воздействия уровня гормонов, продуцируемых железами более низкого звена, на деятельность «вышестоящих» [102, 103].

В начале 30-х гг. выдающийся физик Э. Ферми получил изотопы радиоактивного йода, чем заинтересовались эндокринологи, учитывая сродство щитовидной железы к этому элементу. Подробно изучив характер воздействия радиоактивного йода на щитовидную железу, американские исследователи — эндокринолог S. Hertz и физик A. Roberts, впервые в январе 1941 г. успешно применили этот препарат для лечения тиреотоксического зоба [104]. До этого они в течение нескольких лет, с 1936 г., провели серию исследований функционального состояния железы с помощью нескольких изотопов йода. В том же году американский врач из Нью-Йорка S. Seidlin [105] впервые использовал радиоактивный йод-131 для лечения дифференцированного рака щитовидной железы и добился положительного результата. С этого времени применение радиоактивного йода получило повсеместное распространение и рассматривается в настоящее время как терапия первой линии для лечения тиреотоксикоза и почти для большинства случаев дифференцированного рака щитовидной железы в сочетании с хирургическим вмешательством.

Хотя описание морфологии и онкопатологии щитовидной железы не входит в задачи данного сообщения, представляется целесообразным

упомануть об одной из форм злокачественных опухолей щитовидной железы — медуллярном раке, впервые описанном в 1959 г. J. Hazard et al. [106]. Изучение этого вида опухолей позволило установить, что они обладают специфической гормональной активностью и продуцируют тиреокальцитонин, но более важным оказалось, что определенная часть этих новообразований носят наследственный характер, а также входят в состав некоторых сочетанных наследственных синдромов (МЭН-2, болезнь Хиппель — Линдау и др.). Изучение медуллярного рака щитовидной железы фактически заложило основы исследования генетически обусловленных, наследственных форм эндокринной патологии.

Начиная с 50-х гг. наблюдались существенные положительные научно-практические сдвиги в плане изучения физиологии и патофизиологии щитовидной железы, диагностики и лечения ее заболеваний. Были синтезированы несколько групп антитиреоидных препаратов, которые нашли широкое применение как для длительной медикаментозной терапии, так и для подготовки к оперативному или радиоизотопному лечению больных токсическим зобом. Расширение масштабов применения радиоактивного йода для лечения тиреотоксикоза способствовало, как указано выше, перестройке доктрины лечения этого заболевания. Радиоактивный йод в большинстве стран считается средством первой линии лечения гипертиреоза, потеснив хирургический метод. Столь же широкое применение получил радиоактивный йод для лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы. Революционное значение для практической тиреоидологии имело широкое внедрение методов ультразвукового исследования и пункционной биопсии щитовидной железы, радиоиммунных методов определения гормонов, которые позволили на несколько порядков повысить уровень диагностики тиреоидной патологии. Разработка и внедрение методов эндоскопической и роботизированной хирургии значительно повысили эффективность и безопасность оперативных вмешательств на щитовидной железе. Из числа научных разработок, способствующих расширению представлений о щитовидной железе, можно отметить такие достижения, как получение и изучение трийодтиронина, тирео-

Лекції

кальцитонина, тиреотропин-рилизинг гормона, углубленное изучение аутоиммунных процессов и генетических нарушений при некоторых формах тиреоидной патологии, которые в совокупности способствовали более глубокому пониманию физиологических и патологических процессов, протекающих в щитовидной железе.

Начиная работу над этим сообщением, авторы самонадеянно поставили заголовок «О щитовидной железе». В процессе работы и, особенно, приближаясь к ее завершению, они убедились, что в статье изложен лишь крайне малый объем сведений об этой железе, ее роли в организме, физиологии, гормонах, регуляции, заболеваниях и пр. В литературе имеется несметное количество работ, освещающих указанные и многие другие аспекты, касающиеся характеристик щитовидной железы. Пожалуй, даже самая объемная монография не сможет приблизиться к полному освещению проблемы. Поэтому остается только рассчитывать на снижение читателей и приложить усилия для дальнейшего, хотя бы частичного, освещения указанной проблемы в последующих работах, но это уже, как говорили братья Стругацкие, будет совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Needham J, Gwei-djen Lu. Science and Civilisation in China, Vol. VI Biology and Biological Technology, Part 6. Medicine. Cambridge: Cambridge University Press, 2000;280.
2. Medvei A. History of Endocrinology. Lancaster — Boston: MTP Press LTD, 1982;912.
3. Sakorafas G. Historical Evolution of Thyroid Surgery: From the Ancient times to the Down of 21th Century. World J Surgery. 2010;34:1793-1804.
4. Niazi A, Kalra S, Irfan A et al. Thyroidology over the ages. Indian J Endocrinol Metab. 2011; suppl.12, s121-s126.
5. Langer P. History of goiter. Endemic Goiter. WHO Monograph series. Geneva: 1960;9-27.
6. Merke F. History and Iconography of Endemic Goiter and Cretinism. Lancaster: England MTP Press, 1984;339.
7. Rosenfeld L. Discovery and early uses of iodine. J Chem Educ. 2000;77:984-987.
8. Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. Hormones. 2004;3(4): 63-68.
9. Temple R. The Genius of China: 3000 Years of Science, Discovery and Invention. New-York: Simon a. Shuster, 1986;254.
10. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy, Part 1. J Royal Soc Med. 2011;104(1):15-18.
11. Kalra S. Endocrinology in Ayurveda: Modern Science, Ancient History. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15:227-228.
12. Khatawakar A, Awati S. Thyroid gland — historical aspects, embryology, anatomy and physiology. Intern Arch Integrated Med. 2015;2(9):164-171.
13. Mettler C. History of Medicine. Toronto: Blakiston Co., 1947;385.
14. Deines H, Grapow H, Westendorf W. Grundriss der Medizin der alten Agypter, Band IV, 1. Berlin: 1958;223.
15. Greenwald I. Letters to the Editor: History of goiter and thyroidectomy in Egypt. Am J Clin Nutr. 1969;22(12):1547-1548.
16. Iason A. The Thyroid gland in the medical History. New-York: Froben Press, 1946.
17. Merke F. The history of endemic goiter and cretinism in the thirteenth to fifteenth centuries. Proc R Soc Med. 1960;53:995-1002.
18. Granfield P, Federn W. Paracelsus on goiter and cretinism: a translation of «de struma vulgo der kropf». Bulletin history Med. 1963;37:463-471.
19. Hippocratis M. Des epidemes in Oeuvres complete d'Hippocratie transaction nouvelle avec le texte grec en regard, Vol. 5: E. Littres'edition, 1846;296.
20. Schneider B. Effects of feeding thyroid substance. Qurt Rev Biol. 1939;14:289-310.
21. Szpunar W, Stoffer S. A history of endocrinology. JAMA. 1983;249:415.
22. Singer C, Undervood E. A short history of medicine. Oxford: Oxford University press, 1962;519.
23. Toni R. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. Pituitary. 2000;3(2):83-95.
24. Ignatovic M. The thyroid gland in works of famous old anatomist and great artists. Langenbeck's Arch Surgery. 2010;395(7):973-985.
25. Garrison F. An Introduction to the History of Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, 1929;942.
26. Aetii Amideni. Basileae Quem alii Antiochenum vocant, Froben Liber. 1535; XII:676.
27. Marketos S, Eftychiadis A, Koutras D. Thyroid diseases in the Byzantine era. J Royal Soc Med. 1990;83:111-113.
28. The Seven Books of Paulus Aegineta: Translated from the Greek: With a Commentary, Embracing a Complete View on the Knowledge Possessed by the Greeks, Romans and Arabians on all Subjects Connected with Medicine and Surgery. Br Foreign Med Chir Rev. 1848;2(3):55-61.
29. Zimmerman M. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. J Nutrition. 2008;138(11):2060-2063.
30. Hibbard H. Michelangelo Buonarroti. New-York: Harper a. Row Publ., 1974;347.
31. Jozsa L. Goiter depicted in Byzantine artwork. Hormones. 2010;9(4):343-346.
32. Spink M. Albucassis on surgery and instruments (English translation of Arabic text). London: Wellcome Institute, 1973;340.
33. Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. Paul of Aegineta landmark in surgical progress. World J Surgery. 2003;27(1):18-25.
34. Nabipour I, Burger A, Moharreri M. Avicenna, the first to describe thyroid-related orbitopathy. Thyroid. 2009;19:7-8.
35. Major R. A history of Medicine. Springfield: Charles Thomas, 1954;630.
36. Paracelsus M. De Generatione Stultorum Liber Theophrast. Omnia opera tractatus. Rome. Vol. 1. 1603:174-182.
37. Polo M. The Travels. London: Penguin Books, 1958;380.
38. Greenwald I. The early history of goiter in the Americas, in New Zeland and England. Bull Hist Med. 1945;17:229-268.
39. Hegner C. A History of Thyroid Surgery. Ann. Surgery. 1932;4:481-492.
40. Lamberg B, Solin H. The thyroid gland in Anotomia Mundini and in the Commentaria of Berengarius. Sudhoffs Arch. 2002;86(2):171-180.
41. Moxham B, Plaisant O. The History of the Teaching of Gross Anatomy — How We got to where we are. Eur J Anat. 2014;18(3):219-244.
42. Vesalius Andreas. On the Fabric of the Human Body (Translated by D. Harrison a. M. Hast). Basel: Karger Publishing, 2013.
43. Colmbus M. De Re Anatomica Libri XV. Venetiis: 1559.
44. O'Malley C, Saunders J. Leonardo da Vinci on the Human Body: The Anatomical, Physiological and Embryological Drawings of Leonardo da Vinci with Translations, Emendations and Biographical Introduction. New-York: Henry Schuman, 1952.
45. Lydiatt D, Bucher G. Historical Vignettes of the Thyroid Gland. Clin Anat. 2011;24(1):1-9.
46. Eustachi B. Opuscula Anatomica Ch VI. Venetice: 1563.
47. Casserio G. Tabulae Anatomicae IXXiiX. Venetice: 1627.
48. Hast M. The anatomy of the larynx: an aspect of renaissance anatomy by Julius Casserius. Proc Inst Med Chic. 1970;28:64-68.
49. Wharton T. Adenographia sive glandularum totius corporis description. Coll. London Scii Amstelaeodomi. 1659.
50. Rolleston H. The Endocrine Organs in Health and Disease with a Historical Review. London: Oxford University Press, 1936.
51. Ahmed A, Ahmed N. History of disorders of thyroid dysfunction. Eastern Mediterranean Health J. 2005;11(3):459-469.
52. von Haller A. Elementa physiologiae corporis humani, 8 Vol. Lausanne, Berne: 1757.
53. Bordeau T. Anatomiques sur la position des Glandes et leur action. Paris: G.F. Guillaud, 1751;144.

54. Flajani G. Sopra un tumor fierddo nell'anterior parte dell collo ditto bronchocele. Collezione d osservazioni e riflessioni di chirurgia. Roma:1802;3:270.
55. Testa A. Collezione d'osservazioni a refflessini di chirurgia, Roma and 1811 traite des maladies de coeur. Paris: 1811.
56. Parry C. Collections from the Unpublished Medical Writings of the late Galeb Hiller Parry. Diseases of the Heart. London: Underwoods, 1825;111-129.
57. Graves R. Palpitation of the heart with enlargement of thyroid gland. London Med Surg J 1835;7:516-521.
58. von Basedow C. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhohle. Wochenschr.Gesammte Heilkd. 1840;13:197-204, 220-228.
59. Moebius P. Vom verhaeltnisse der poliomyelencephalitis zur Basedow chen krankheit. Arch Physiol. 1886;17:301-321.
60. King T. Observations on the thyroid gland. Gay's Hospital Report.1856;1:429-447.
61. Semon F. Atypical case of myxoedema. Br Med L.1883;2:1072.
62. Schiff M. Bericht ueber enige Versuche um d.Ursprung Harnzuckes bei Kuenstilchem Diabetes ru ermiten. Nech. Georg-Aug. Univ. K. Ges Wiss Goettingen. 1856;243-247.
63. Hughes A. A History of Endocrinology. J Hist Med a. Allied Sci. 1977;32:292-313.
64. Gull W. On a cretinoid state supervening in adult life women. Trans Clin Soc. London. 1873;7:180-185.
65. Ord W. On myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the «cretinoid» affliction, occasionally observed in middle-aged women. Med Chir Trans.1878;61:57-78.
66. Hoefer W. Hercules medicus sive locorum communium liber.Vein:1657.
67. Curling T. Two cases of absence of the thyroid body and symmetrical swellings of the fat tissue on the sides of the neck, connected with defective cerebral development. Ned Chir Trans. 1850;33:303-306.
68. Sick P. Uber die totale Exstirpation einer kropfig entartement Schilddruse. Med. Corresp Blatt Wurttembergischen Arzlichen Vereins. 1867;37:199-205.
69. Kocher T. Ueber Kropfextirpation und ihre Folgen. Arch Klin Chir. 1883;29:254-337.
70. Reverdin J-L. Les accidents consecutifs a l'ablation totale du goiter. Rev Med Suisse Romande. 1882;2:539-540.
71. Horsley V. The Brown lectures on pathology: The thyroid gland, its relation to the pathology of myxoedema and cretinism, to the question of the surgical treatment of goiter and to the general nutrition of the body. Br Med J. 1885;1:111-115.
72. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and Thyroid Substitution: Historical Aspect. Drug Des Devel Ther. 2012;6:1-11.
73. Kocher A. Treatment of hypothyroidism by thyroid transplantation. Br Med J. 1923;2:560-561.
74. Saint-Lager J. Etudes sur les causes du cretinisme et du goiter endemique. Paris: Bailliere,1867.
75. Courtois B. Decoute d'une substance nouvelle dans le Varec. Ann Biol Chim. Paris. 1813;88:304-310.
76. Swain P. Bernard Courtois (1777-1838) famed for discovery iodine (1811) and his life in Paris from 1798. Bull Hist Chem. 2005;30(2):103-111.
77. Zimmerman M. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. J Nutrition. 2008; 138(11):2060-2063.
78. Gay-Lussac L. Memoirs d'iodide. Paris: 1814.
79. Prout W. Chemistry, meteorology and function of digestion considered with reference to natural theology. London: 1834;292.
80. Coindet J. Decouverte d'un Nouveau Remede Contre le Goitre. Ann Chim Phys. 1820;15:49-59.
81. Boussingault J. Recherches sur la cause qui produit le goiter dans les Cordilleres de la Nouvelle Grenade. Ann Chir Physique. 1833;48:41-69.
82. Prevost J, Maffioni H. Atti dell'acad med — chir di Torino; 1846.
83. Chatin A. Recherches sur l'iode des eauxdouces de la presence de ce xorps sand les plantes et les animaux terrestes. C.R. Acad, Sci, Paris. 1852;35:505-515.
84. Rehn L. Uber die extirpation des Kropfs bei morbus Basedowii. Berlin Klinca Wescher. 1884;21:163-166.
85. Baumann S. Uber das normale vorkommen von iod in thierkorper. Z Physiol Chem. 1896;21:319-330.
86. Oswald A. Zur Kenntnis der Thyreoglobulinus. Z Physiol Chem.1901;32:121-126.
87. Carpenter K. David Marine and the Problem of Goiter. J Nutrition. 2005;135(4):675-680.
88. Marine D. The present status of the functions of the thyroid gland. Klinia Rev. 1922;2:521-551.
89. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatosen Veranderung der Schilddruse (Struma lymphomatosa). Arch Clin Chir. 1912;97:219-248.
90. Kendall E. The active constituent of the thyroid; its isolation, chemical nature and physiologic action. Collected Papers Mayo Clinic Foundation. 1917;9:309-336.
91. Pitt-Rivers R. The thyroid hormones; hystorical aspects. Hormonal Proteins and Peptides, vol VI. New-York: Academic Press, 1978;399-422.
92. Harington C, Barger G. Chemistry of thyroxine. Constitution and Synthesis of Thyroxine. Biochemistry. 1927;119:169-183.
93. Chalmers J, Dickson A, Elks J. a. al. The synthesis of thyroxine and related substances. Part V. A synthesis of l-thyroxine from l-tyrosine. J Chem Soc. 1949;715:3424-3433.
94. Gross J, Pit-Rivers R. The identification of 3:5;3'I — thriiodothyronine in human plasma. Lancet. 1952;259:439-441.
95. Braverman L, Ingbar S, Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to thriiodothyronine (T3) in athyreotic subjects. J Clin Invest. 1970;49(5):855-864.
96. Allen B. Extirpation of the hypophysis and thyroid glands of Ranna pipiens. Anat Res. 1916;11:486-491.
97. Smith P. The effect of hypophysectomy in the early embrio upon the growth and development of the frog. Anat Res. 1916;11: 57-64.
98. Jansen S, Loesser A, Die Wirkung A, a al. Hypophysenenvordezklappens auf die Schilddruse. Arch Exp Pharmacol. 1939;163:517-529.
99. Pierce J. Chemistry of thyroid-stimulating hormone. Handbook of Physiology. The Pituitary gland and its neuroendocrine control, Vol. 4 sec. 7. Washington: 1974;79-101.
100. Schreiber V. Hypothalamic regulation of anterior pituitary thyrotropic hormone. Ann Endocrinol. 1964;25:385-400.
101. Meites J, Donovan B, McCann S (eds.). Pioneers in Neuroendocrinology, Vol. 2. New-Yodk: Plenum Press, 1978;327-422.
102. Klavdieva M. The History of Neuropeptides. Frontiers in Neuroendocrinol. 1996;17:126-153.
103. Bravo J, Jaimes-Hoy L, Uribe R. 60 years of neuroendocrinology: TRH, the first hypophysiotropic realizing hormone isolated: control of pituitary — thyroid axis. J Endocrinol. 2015;226(2):85-100.
104. Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. J Clin Invest. 1942;21:624-633.
105. Seidlin S, Marinelli L, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. JAMA. 1946;132(14):838-847.
106. Hazard J. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. Am J Pathol. 1977;88:213-250.

(Надійшла до редакції 01.11.2019 р.)

Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2019 рік

**М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
Н.В. Сологуб,
І.П. Пастер**

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

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка створено згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 19.12.64 р. № 1244 (Наказ МОЗ України від 18.01.65 р. № 40). Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 22.03.93 р. № 211 Інститут передано в підпорядкування Академії медичних наук України. Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 13.07.2011 р. № 732 «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 18 жовтня 1999 року № 1913 «Про затвердження Статуту Академії медичних наук України» внесено такі зміни до найменування установи: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (постанова Президії Національної академії медичних наук України від 06.10.2011 р. № 19/8).

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

© М.Д. Тронько, О.І. Ковзун, Н.В. Сологуб, І.П. Пастер

Наразі Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям із захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією.

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

Після аварії на Чорнобильській АЕС Інститут є базовим закладом в Україні з питань дослідження її впливу на стан щитоподібної залози (ЩЗ). В Інституті створено клініко-морфологічний реєстр хворих на рак ЩЗ віком від 0 до 18 років на час аварії на ЧАЕС. Вивчаються молекулярно-біологічні, генетичні, морфологічні та імунологічні аспекти

тиреоїдного раку. Встановлено залежність захворюваності на рак ЩЗ від дози опромінення. Розроблено сучасні методи ультразвукової діагностики захворювань ЩЗ і пункційної біопсії її новоутворень, удосконалено та впроваджено нові підходи до хірургічного лікування хворих на рак ЩЗ і поопераційного лікування таких хворих радіоактивним йодом і тироксином. Впровадження наукових і практичних розробок, виконаних в Інституті, дозволило мінімізувати негативні наслідки радіаційного впливу на ЩЗ дітей і підлітків в Україні.

Характерною рисою роботи Інституту є широке міжнародне співробітництво з питань, пов'язаних із вивченням впливу Чорнобильської катастрофи на структуру та функцію ЩЗ,— із установами США (Національний інститут раку, Колумбійський і Каліфорнійський університети), Великої Британії (Імперіал-коледж, Лондон), Німеччини (Науково-дослідний центр екології та здоров'я, Нойєрберг; Університет Вюрсбурга; Університет ім. Гумбольдта, Берлін), Японії (Медичний університет, Нагасаки; Фонд «Сасакава»), Італії (Навчальний університет, Неаполь; Університет Мілану; Університет Пізи), Франції (Університет Реймса), Канади (Університет Торонто), Бельгії (Вільний Брюссельський університет). Проекти виконуються в рамках ВООЗ, Комісії Європейського Співтовариства, дитячого фонду ООН ЮНІСЕФ.

За підтримки Європейського Союзу, Національного інституту раку (США), Фонду «Сасакава» (Японія) в Інституті виконується проєкт СП5-Євроатом № 211712 «Чорнобильський банк тканин — координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку», який є продовженням попередніх міжнародних наукових проєктів щодо створення банку тканин, екстрактів ДНК і РНК із пухлин ЩЗ у хворих, які були дітьми та підлітками на момент аварії на ЧАЕС.

У співпраці з лабораторіями тиреоїдного канцерогенезу Кембриджського університету (Велика Британія), молекулярної біології Уолтер Рід шпиталю (США), молекулярної патології Уельського університету та молекулярної патології Імперіал-коледжу Лондона (Велика Британія) проведено молекулярно-біологічні дослідження з метою пошуку нових маркерів раку ЩЗ.

Із 1998 р. в Інституті спільно з Національним інститутом раку (США) виконується Українсько-Американський тиреоїдний проєкт «Науковий проєкт дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС», основною метою якого є здійснення широкомасштабних епідеміологічних і клініко-морфологічних досліджень для виявлення різних форм патології ЩЗ в осіб, опромієних радіоактивним йодом внаслідок аварії на ЧАЕС. Із 2014 р. в рамках тиреоїдного проєкту розпочато комплексний повногеномний аналіз тиреоїдного радіоіндукованого папілярного раку з метою встановлення механізмів радіаційного канцерогенезу та чутливості геному до радіаційного впливу.

Протягом багатьох років провідним напрямом наукової діяльності Інституту є вивчення етіології, патогенезу, клініки цукрового діабету (ЦД), удосконалення діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Згідно з Розпорядженням НАМН України від 03.09.2009 р. № 5 Інститут було визначено головною установою щодо організаційно-методичного та наукового керівництва реалізацією завдань і заходів Державної програми «Цукровий діабет».

У ході виконання програми створено умови для значного поліпшення допомоги хворим на ЦД, вчасного виявлення хвороби та її ускладнень, поліпшення якості життя пацієнтів. До створеного Інститутом за допомогою ендокринологів усієї країни реєстру входять майже всі дорослі хворі, які отримують інсулін в Україні, та значна кількість пацієнтів, які отримують пероральне лікування. Загальна кількість хворих наразі становить близько 500 тис. Територіальні бази даних — реєстри хворих на ЦД — визнано Європейським товариством дослідників ЦД (EASD) новим важливим інструментом у вивченні епідеміології захворювання.

Одним з основних досягнень програми «Цукровий діабет» стало вирішення питання базового забезпечення інсуліном хворих на ЦД за рахунок вітчизняного виробника. В Україні налагоджено випуск інсулінів на заводах «Індар» і «Фармак», якість яких відповідає як європейській, так і американській фармакопеем.

Триває розвиток служби «Діабетична стопа». Створено мережу кабінетів діагностики

Актуальна інформація

діабетичної полінейропатії, яка є головним чинником розвитку трофічних уражень нижніх кінцівок, де всі хворі на ЦД проходять скринінгове обстеження на предмет виявлення чинників ризику синдрому діабетичної стопи та вчасного лікування цього ускладнення. Наразі в Україні за єдиними європейськими стандартами працює понад 30 кабінетів діагностики нейропатії. Крім того, за сприяння Інституту започатковано роботу з формування мобільних кабінетів діабетичної стопи та діагностики діабетичної полінейропатії, а в майбутньому — створення Центрів судинної хірургії.

Протягом багатьох років Інститут вивчає проблему йодного дефіциту в Україні. Інститут із цього питання співпрацює з Центром діагностики та профілактики йододефіцитних захворювань (Атланта, США). Україна входить до програми ЮНІСЕФ і ВООЗ із контролю йодної недостатності. Епідеміологічні дослідження, виконані в Інституті, показали, що населення всіх областей України потерпає від нестачі йоду. Запропоновано шляхи подолання йодного дефіциту в Україні, одним з яких є підготовлений проект Закону України «Про запобігання станам і захворюванням, спричиненим йодною недостатністю», який передбачає постійний моніторинг йодної забезпеченості та захворюваності населення й впровадження масової йодної профілактики через вживання йодованої солі. Розроблену Інститутом Державну програму «Профілактика йодної недостатності в населення України» направлено до Президії НАМН України та МОЗ України для узгодження та затвердження.

22.11.2018 р. Інститут отримав новий Сертифікат на систему управління якістю стосовно надання послуг із діяльності лікарняних закладів, послуг у сфері загальної та спеціалізованої лікарської практики, послуг у сфері охорони здоров'я, з досліджень й експериментальних розробок у сфері біотехнологій, інших природничих і технічних наук, послуг у сфері вищої освіти, що відповідає вимогам ДСТУ ISO 9001:2015 «Система управління якістю. Вимоги» (ISO 9001:2015, IDT). Сертифікат дійсний до 21.11.2021 р.

Інститут виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт, результати яких високо цінуються на-

уковими співробітниками та практикуючими лікарями.

Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини

2019 року в Інституті завершено виконання 3 науково-дослідних робіт, що фінансуються з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини», із термінами виконання 2017-2019 рр.:

«Визначення рівня проліферативних процесів, стану мітогенних сигнальних каскадів та експресії мікроРНК у клітинах щитоподібної залози та надниркових залоз» (науковий керівник: д. мед. н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д.)

Вивчено стан проліферативних процесів у доброякісних і злоякісних пухлинах ЩЗ і клітинах надниркових залоз. Показано, що рівень експресії PCNA, Akt, *BRAF*^{WT/V600E} і міРНК-146b у пухлинній тканині папілярної карциноми ЩЗ був вищим, ERK1/2 — нижчим, а PARP — не відрізнявся від такого в умовно-нормальній тканині. Інтенсивність експресії RET/PTC1 або RET/PTC3, а також наявність обох перебудов може свідчити про агресивність, інвазійність пухлини. Дослідження експресії RET/PTC1 і RET/PTC3 можуть бути додатковими молекулярними маркерами агресивності папілярних карцином ЩЗ.

Встановлено, що метанандамід *in vitro* підвищує рівень експресії протеїнкіназ р38 та Akt в адренкортикальній тканині самиць щурів. Одноразове введення інтактним щурам метанандаміду в дозах 0,2 мг/кг і 0,02 мг/кг приводило до підвищення активності АПФ у гіпоталамусі та аденогіпофізі та її зниження в надниркових залозах і плазмі крові. Після високої дози спостерігали підвищення вмісту кортикостероїдів у плазмі крові. Показано різноспрямований ефект на вміст загального холестерину в сироватці крові щурів різної статі після одноразового введення метанандаміду. Виявлені зміни можуть бути пов'язаними зі здатністю метанандаміду до модуляції функції адренкортикальних клітин. Виявлено, що K⁺ може безпосередньо впливати на рівень експресії МАРК-залежного транскрипційного чинника c-fos у тканині альдостером людини.

«Експериментальне вивчення віддалених нейроендокринних розладів, зумовлених пренатальною дією ендокринних дизрапторів з антиандрогенною або естрогеноподібною активністю» (науковий керівник: д. мед. н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Резніков О.Г.)

У молодих (6 і 10 місяців) нащадків щурів чоловічої статі, матерям яких вводили дибутилфталат (ДБФ) у пороговій щодо тератогенності дозі (100 мг/кг) у критичний період статевої диференціації мозку виявлено гіперандрогенний стан — гіперактивну мотиваційну та копулятивну статево поведінку та дворазове підвищення рівня тестостерону в плазмі крові на тлі функціональної активації клітин Лейдіга. У подальшому відбувалось прискорене старіння репродуктивної системи, зумовлене дефіцитом тестостерону порівняно з контролем. Водночас у молодих і старіючих (18 місяців) тварин у статевих залозах розвивався оксидативний стрес, про що свідчило зростання вмісту продуктів перекисного окислювання ліпідів. Результати нейроморфологічного дослідження секс-диморфного медіального преоптичного ядра мозку (МПЯ) дорослих самців свідчать про напруження функції нейроцитів, що узгоджується з гіперсексуальним типом чоловічої статевої поведінки. У старіючих піддослідних тварин були ознаки зниженої функціональної активності нейроцитів і суттєве зменшення об'ємів їх ядер.

Введення бісфенолу А (БФА) вагітним щуркам у субпороговій дозі (25 мкг/кг) в останній тиждень вагітності викликало в дорослих самців активацію перекисного окислювання ліпідів у сім'яниках і простаті. Спостерігали майже цілковите гальмування копулятивних компонентів чоловічої статевої поведінки на тлі нормального рівня тестостерону та відсутності морфологічних змін гонад і простати. З порушенням чоловічої статевої поведінки корелюють результати гістологічного та каріометричного досліджень МПЯ: зменшення функціональної активності нейроцитів.

Пренатальна експозиція чоловічих плодів щурів до ДБФ і БФА призводила до порушення статевої диференціації мозку у вигляді жіночої (лордозної) статевої та гомосексуальної поведінки в молодих і гомосексуальної — у старіючих тварин. В усіх дослідженнях пре-

натальних ефектів ДБФ і БФА базальні рівні кортикостерону та реакція на гострий стрес не змінювались.

«Перспективне клініко-імунологічне дослідження стану дітей і підлітків, позитивних за наявністю діабет-асоційованих автоантитіл, у різні терміни після клінічного дебюту цукрового діабету 1-го типу» (науковий керівник: д. мед. н., професор Зак К.П.)

Проведено дослідження з визначення показників імунітету в дітей із підвищеними рівнями діабет-асоційованих автоантитіл (ДААт+дітей) з обтяженою спадковістю щодо ЦД 1-го типу (ЦД1). Створено Реєстр маркер-позитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1, що нараховує понад 670 дітей віком від 7 до 15 років з обтяженою спадковістю (родичі першої лінії, які хворіють на ЦД1 — батьки, брати та сестри), в яких визначено титр діабет-асоційованих автоантитіл.

Встановлено, що у 86 ДААт+ нормоглікемічних дітей протягом 15 років спостереження дебютував ЦД1.

Уточнюються дані про частоту та динаміку титрів автоантитіл — GADA, IA-2A та IAA в дітей і підлітків на етапах еволюції ЦД1, зокрема, стосовно дебюту ЦД1, що дає можливість визначати найбільш значущі маркери розвитку ЦД1 і формулу поєднаної наявності та значень одночасно підвищених титрів ДААт, а саме — IA-2A+GADA як превалюючої комбінації для розвитку ЦД1.

Встановлено, що ранній передклінічний період розвитку ЦД1 в дітей із підвищеними титрами ДААт характеризувався наявністю підвищеної глікемії через 2 год. після виконання тесту толерантності до глюкози та незначним зниженням секреції стимульованого С-пептиду. Крім того, у пізній же передклінічний період у ДААт+ дітей розвивалось порушення глікемії натще, а також зниження як базальної, так і стимульованої секреції С-пептиду, що свідчить про поступово наростаюче зниження потенційних секреторних можливостей β-клітин острівців.

Доведено, що розвитку ЦД1 у ДААт+ дітей передуює підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1α, ІЛ-6 і ЧНПа, хемокіну ІЛ-8 і хемоатрактанту ІЛ-16, що позитивно корелює з підвищеними титрами IA-2A і GADA з одно-

Актуальна інформація

часним зниженням концентрації ІЛ-4 у периферичній крові.

Уперше показано, що ступінь зниження кількості CD3+, CD4+ і CD56+ клітин і концентрації ІЛ-4 на тлі підвищених рівнів ІЛ-6, ІЛ-8, ЧНПА у крові ДААт+ дітей у передклінічний, латентний період розвитку ЦД1 є маркером швидкості розвитку й агресивності перебігу захворювання.

Встановлено протективний ефект вітаміну D₃ щодо ризику розвитку ЦД1.

Прикладні та науково-технічні розробки

Минулого року в Інституті завершено виконання 5 науково-дослідних робіт, що фінансувалися з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Прикладні та науково-технічні розробки», із термінами виконання 2017-2019 рр.:

«Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» (науковий керівник: д. мед. н., професор Коваленко А.Є.)

Розроблено індивідуалізований протокол діагностики та лікування пухлин надниркових залоз, в основі якого лежить ретельне клініко-лабораторне обстеження та прецизійна топічна діагностика. Розроблено мінімально інвазійні відеоасистовані хірургічні підходи (із лапароскопічним і ретроперитонеальним доступами) в операціях на пухлинах надниркових залоз.

Впроваджено молекулярно-генетичне тестування з метою персоналізації хірургічного лікування та терапії радіоактивним йодом пацієнтів із папілярними карциномами ЩЗ. Молекулярно-генетичні дослідження на пункційному матеріалі з пухлин ЩЗ виявили, що частота мутацій BRAF V600E складає понад 50%, що свідчить про можливість використання молекулярно-біологічних методів у передопераційній діагностиці тиреоїдних пухлин. У всіх пацієнтів із папілярним раком ЩЗ і наявністю BRAF-мутацій оптимальним вибором лікування можна вважати тиреоїдектомію з аблятивною терапією ¹³¹I. У випадках негативного BRAF-статусу за мінімально інвазійних папілярних тиреоїдних мікрокарцином можливо обговорення гемітиреоїдектомії як оперативного втручання достатньої радикальності.

Впроваджено технологію високочастотного електрозварювання під час операції за допомогою апарата ЕКВЗ-300 Патонмед як основний метод гемостазу та дисекції у ході виконання оперативних втручань на ЩЗ, прищитоподібних і надниркових залозах.

«Дослідити окремі механізми патогенезу та фактори ризику розвитку автоімунної офтальмопатії з метою оптимізації її лікування» (науковий керівник: к. мед. н., с.н. с. Терехова Г.М.)

Проаналізовано віддалені результати комбінованого лікування хворих на автоімунну офтальмопатію (АО) в поєднанні з дифузним токсичним зобом (хворобою Грейвса). Встановлено, що в половини пацієнтів із хворобою Грейвса (ХГ) має місце виражений селенодефіцит, що свідчить про необхідність індивідуального підходу в призначенні селеномісних препаратів.

Встановлено недостатність 25-гідроксिवітаміну D — 25(OH)D у всіх пацієнтів із ХГ, надто за наявності АО. Встановлено вірогідний зворотний лінійний зв'язок показника АТ рТТГ із рівнем 25(OH)D у загальній групі хворих з АО.

Розроблено схему лікування АО з використанням пульс-терапії метилпреднізолоном, препаратами селену та вітаміну D₃.

Отримано переконливі дані про зниження сироваткового рівня вітаміну D у хворих на дифузний токсичний зоб із наявною офтальмопатією та необхідність лікування таких хворих комплексно з використанням препаратів вітаміну D.

«Дослідити йодну забезпеченість та участь цинку, заліза та селену в патології щитоподібної залози в жінок у першій половині вагітності» (науковий керівник: д. мед. н., професор Кравченко В.І.)

За даними екскреції встановлено нестачу йоду у вагітних, що було причиною виникнення в них зоба, у тому числі вузлового. На жаль, лише кожна п'ята вагітна застосовувала йодну профілактику. Методом атомно-сорбційної спектроскопії показано значну варіативність вмісту мікроелементів Zn, Fe, Cu та макроелементів Ca і Mg у вагітних.

Створено засоби для профілактики та лікування недостатності мікроелементів, зокрема кальцію — швидко розчинні шипучі таблетки,

основною діючою речовиною яких є цитрат кальцію.

«Удосконалення методів діагностики папілярних карцином щитоподібної залози та прогнозування розвитку метастатичного процесу для вибору тактики адекватного його лікування» (науковий керівник: д. мед. н., професор Кваченюк А.М.)

Визначено ультразвукові характеристики регіонарних метастазів раку ЩЗ залежно від їх радіоїодрезистентності (РЙ-) або радіоїодчутливості (РЙ+).

Продемонстровано гетерогенність популяції тиреоцитів пунктатів РЙ(-) метастазів папілярної карциноми ЩЗ і появу клітинних типів, відсутніх у первинних пухлинах і РЙ(+) метастазах, що може бути використано для передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності папілярних карцином ЩЗ.

Використання новітнього цитологічного підходу в дослідженні фенотипів клітин дозволило вивчати кореляцію радіоїодрезистентності та агресивної поведінки папілярних карцином ЩЗ.

Порівняльне імуноцитохімічне та цитологічне дослідження популяції тиреоцитів пунктатів метастазів папілярних карцином із багаторазовим метастазуванням встановило зміни фенотипових характеристик тиреоцитів (експресії тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, появу особливих фенотипів клітин) між метастазами 1-го порядку (які з'явилися через деякий час після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії) та метастазами 2-го порядку (які з'явилися через деякий час після ліквідації перших метастазів). Ці зміни відображали втрату диференціації тиреоцитів за умов багаторазового метастазування з формуванням радіоїодрезистентних метастазів.

«Розробити алгоритм діагностики судинних уражень у хворих із підвищеною масою тіла та ожирінням на тлі порушення вуглеводного обміну» (науковий керівник: к. мед. н., с. н. с. Орленко В.Л.)

Показано ефективність методу біоімпедансометрії для моніторингу показників загального та вісцерального жиру, корекції дієтотерапії та оцінки ефективності зниження маси тіла у хворих на ЦД2.

Вивчено розповсюдженість артропатії серед хворих на ЦД1 і ЦД2, що дозволило

встановити прямі кореляційні зв'язки інсулінорезистентності та наявності артропатії за ЦД2, а також між рівнями показників «лептин» та «інсулін» у групі пацієнтів із ЦД2 та артропатією.

У хворих на ЦД обох типів виявили зв'язок між рівнем остеопротегіну (ОПГ) і показниками вуглеводного обміну, вплив ОПГ на показники ліпідного обміну та ураження судин у пацієнтів із коморбідною патологією, зв'язок між рівнем ОПГ та ураженням нирок і кісткової тканини.

Доплерографічні дані засвідчили, що у хворих на ЦД розвиток порушень призводить до активації певних адаптаційних механізмів, спрямованих на підтримання максимально можливої перфузії тканин ока (насамперед сітківки), а параметри кровотоку в очній артерії та центральній артерії сітківки об'єктивно відображають патогенетичні особливості діабетичної ретинопатії.

Дослідження особливостей краніальних судин у хворих із надмірною масою тіла та вперше виявленим ЦД показало достовірне підвищення діаметра загальної сонної артерії, потовщення комплексу інтима-медіа, зниження швидкості кровотоку в брахіоцефальних судинах, появу стенозів артерій. Виявлено тенденцію до зниження максимальної швидкості кровотоку по загальній сонній і вертебральній артеріям, що можна розцінити як реакцію стінки судин на гемодинамічне навантаження зі збільшенням маси тіла.

Міжнародні наукові програми

Спільний Українсько-Американський «Науковий проєкт дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (науковий керівник: д. мед. н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д.; співвиконавець і джерело фінансування — Національний інститут раку (США))

Українсько-Американський тиреоїдний проєкт виконується в рамках міждержавної Угоди від 08.12.99 р. між Кабінетом Міністрів України та Урядом США про співробітництво в галузі досліджень із проблем впливу аварії на Чорнобильській АЕС на довкілля та здоров'я людей.

Актуальна інформація

Обстежено 1815 членів когорти з вузловою патологією ЩЗ, виявлено 9 випадків раку, 4 випадки фолікулярної аденоми, 5 випадків доброякісних пухлин і 5 випадків багатовузлового зоба.

Зібрано демографічні анкети на 7351 членів когорти проєкту. Уточнено демографічні, контактні дані та вітальний статус матерів 1297 членів когорти. Додатково для розширення бази даних матерів уточнено дату народження матері та/або адресну інформацію для 5268 осіб.

Гранти міжнародних організацій

Міжнародний проєкт СП5-Євроатом № 211712 «Чорнобильський банк тканин — координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку» (наукові керівники: д. мед. н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д., д. б. н., професор Богданова Т.І.; співвиконавці та джерела фінансування — Національний інститут раку (США), Європейський Союз, Фонд «Сасакава» (Японія))

У рамках проєкту зібрано парафінові блоки 167 випадків доброякісних і злоякісних пухлин ЩЗ. 149 пацієнтів погодилися здати кров. Усю інформацію щодо зібраних випадків внесено до бази даних Чорнобильського банку тканин (ЧБТ), а гістологічні препарати (парафінові та заморожені зрізи, забарвлені гематоксилін-еозином) передано до Координаційного центру проєкту для їх сканування та надання наступній, 25-й Патологічній панелі.

Екстраговано ДНК і РНК із 70 випадків папілярної карциноми ЩЗ, які передано до Секретаріату ЧБТ.

Також до Секретаріату ЧБТ передано електронні таблиці з клінічними даними для 1163 пацієнтів, яких було прооперовано 2012-2015 і 2018 роками. Ці таблиці містять інформацію про передопераційний (гормональний статус, цитологічні висновки ТАПБ ЩЗ за TBSRTC класифікацією, дані ультразвукової діагностики) та поопераційний (тривалість спостереження, гормональний статус, дані ультразвукової діагностики, повторні операції, для тиреоїдних карцином — TNM статус за 7-ю та 8-ю класифікаціями TNM, результати радіойодтерапії або променевої терапії, наявність додаткових раків, дата та причина можливої смерті) стан хворих.

Створено алгоритм і програму, яка виконує автоматичний аналіз численних текстових і цифрових даних клінічної бази Інституту та формує електронні таблиці згідно з погодженим переліком колонок і зразків відповідей, наведених у примітках заголовків колонок. Інтерфейс програми розроблено таким чином, аби за допомогою інтерактивних налаштувань стало можливим отримувати дані за різні періоди існування ЧБТ і за довільними списками ЧБТ ID. За його допомогою здійснено передачу даних до Координаційного Центру ЧБТ стосовно 579 хворих (членів когорти ЧБТ), яких було прооперовано 1998-1999 і 2016-2018 роками.

Співробітництво з науковими установами

Впродовж 2019 р. в рамках співробітництва з науковими установами продовжено клінічне дослідження з вивчення безпеки застосування автологічних клітин стромально-васкулярної фракції жирової тканини для лікування критичної ішемії кінцівок (із Центром регенеративної медицини Університету Флориди, США), а також виконувалися епідеміологічні аналітичні дослідження даних із реєстру хворих на ЦД — із ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Колумбійським університетом (Нью-Йорк, США), Медичним центром Лейденського університету (Нідерланди).

Також досліджували:

- активність кінази S_6 (бере участь у регуляції клітинного розміру, росту та енергетичного обміну, а також вважається доброю мішенню для розробки нових діагностичних і терапевтичних підходів) у відібраних зразках аденом і карцином ЩЗ — із Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України;
- довжину теломер лейкоцитів периферичної крові хворих на ЦД та осіб із порушеною регуляцією рівнів глюкози, що дозволило встановити новий науковий факт: скорочення довжини теломер пов'язано з порушеною толерантністю до глюкози — із ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»;
- йодну забезпеченість та участь цинку, заліза та селену в патології ЩЗ в жінок у першій половині вагітності — із ДУ «Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця»;

- провідні чинники ризику, механізми розвитку та особливості перебігу серцево-судинної патології у хворих на ЦД, що дозволило охарактеризувати особливості перебігу серцево-судинної патології у хворих на ЦД, їх виживання впродовж динамічного спостереження, виявити кількісні та якісні характеристики коронарного атеросклерозу, морфологічні особливості ураження коронарних артерій, оцінити особливості медикаментозного лікування хворих на ЦД із серцево-судинною патологією, визначити вплив різних типів цукрознижувальної терапії на формування та перебіг кардіальної патології — із ДУ «Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»;
- безпечність трансплантації мікроінкапсульованих тканин ендокринних залоз — із ДУ «Інститут медицини праці НАМН України».

Розробили:

алгоритм комплексної променевої діагностики атеросклеротичних уражень різних судинних басейнів у хворих із вперше виявленим ЦД — із ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Участь у міжнародних наукових організаціях

Наукові співробітники Інституту є членами і беруть участь у роботі міжнародних наукових організацій і комітетів: Експертної групи проекту «Моніторинг щитоподібної залози після ядерних аварій (ТМ-NUC)» — 1, Європейської асоціації ендокринологів — 14, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету — 8, Європейської тиреоїдної асоціації — 2, Нью-Йоркської академії наук — 3, Європейської асоціації гематологів — 1, Міжнародної федерації нейроендокринологів — 1, Болгарської асоціації андрологів — 1, Американської діабетичної асоціації — 2, Інтернаціональної академії патології — 1, Європейської групи з надання первинної допомоги хворим на цукровий діабет — 1, Європейського співтовариства хірургів-ендокринологів — 1.

Інновації

Патенти

Впродовж 2019 року отримано охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності — 4 патенти на корисні моделі:

- патент 132381 Україна, МПК G01N33/52 (2006.01). Спосіб виявлення порушень сперматогенезу в чоловіків, хворих на рак щитовидної залози після комбінованого лікування. № u201809321, заявл. 13.09.2018 р. опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4;
- патент 133032 Україна, МПК G01N33/53 (2006.01). Спосіб визначення термінів клінічного дебюту ЦД 1 типу в дітей та підлітків. № u201809413, заявл. 17.09.2018 р., опубл. 25.03.2019, Бюл. № 6;
- патент 133426 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання чоловічої гіперсексуальної поведінки. № u201809911, заявл. 04.10.2018 р. опубл. 10.04.2019, Бюл. № 7;
- патент 133565 Україна, МПК A61K 31/00, G01N33/49 (2006.01). Спосіб визначення показників обміну сечової кислоти в пацієнтів із ЦД 2 типу з різними фенотипічними особливостями на фоні лікування інгібіторами SGLT-2. № u201811426, заявл. 21.11.2018 р. опубл. 10.04.2019, Бюл. № 7.

Нові технології

У ході виконання НДР створено 2 нові технології:

- спосіб визначення ефективності зниження маси тіла дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса (державний реєстраційний номер 0620U000020);
- спосіб визначення термінів клінічного дебюту цукрового діабету 1-го типу в дітей і підлітків (державний реєстраційний номер 0620U000027).

Нововведення

За результатами завершених НДР 2019 року запропоновано 13 нововведень, які впроваджено в практику (із них 7 нововведень стосуються методів діагностики, 3 нововведення — методів лікування ендокринних захворювань та їх ускладнень і 3 нововведення — методів профілактики ендокринних захворювань та їх ускладнень):

- Клініко-імунологічне дослідження стану дітей і підлітків, позитивних за діабет-асоційованими автоантитілами, у різні терміни після клінічного дебюту цукрового діабету 1-го типу;
- Експериментальне вивчення віддалених нейроендокринних розладів, зумовлених пренатальною дією ендокринних дезрапторів з антиандрогенною або естрогеноподібною активністю;

Актуальна інформація

- Спосіб моделювання чоловічої гіперсексуальної поведінки;
- Схема призначення препаратів селену для лікування хвороби Грейвса з автоімунною офтальмопатією;
- Спосіб визначення злоякісності та агресивності пухлин щитоподібної залози людини;
- Спосіб диференційної діагностики пухлин щитоподібної та прищитоподібних залоз;
- Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих із підвищеною масою тіла;
- Застосування біоімпедансометрії в діагностиці та корекції надмірної маси тіла у хворих на цукровий діабет 2-го типу;
- Застосування цитологічних методів у передопераційному прогнозуванні радіюдрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози;
- Застосування алгоритму прогнозування радіюдрезистентності з використанням матеріалу тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій метастазів папілярного раку щитоподібної залози;
- Застосування методів визначення експресії тиреоїдної пероксидази в матеріалі тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій метастазів папілярного раку щитоподібної залози для передопераційного прогнозування їх радіюдрезистентності;
- Спосіб лікування йодозалежних захворювань щитоподібної залози;
- Спосіб профілактики йодного дефіциту.

На наступний рік запропоновано до «Інформаційного бюлетеня НАМН України» 4 нововведення:

- Спосіб визначення термінів клінічного дебюту цукрового діабету 1-го типу в дітей і підлітків;
- Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих із підвищеною масою тіла;
- Схема призначення препаратів селену для лікування хвороби Грейвса з автоімунною офтальмопатією;
- Застосування методів передопераційного прогнозування радіюдрезистентності папілярних карцином щитоподібної залози для визначення ефективності радіюдотерапії та тактики лікування.

Впровадження всіх нововведень підтверджено 14 актами.

Видання

2019 року видано монографію «Перинатальне програмування розладів ендокринних функцій і поведінки» (Резніков О.Г.), Державний формуляр лікарських засобів, випуск 11 «Ендокринологія, Лікарські засоби» (Тронько М.Д. та ін.), Протоколи ведення хворих на дифузний зоб (Е 0.1, ЕО.4), гіпотиреоз (ЕО.2, ЕО.3, Е 89) та автоімунний тиреоїдит (ЕО6.3), методичні рекомендації «Ожиріння: клініка, діагностика, лікування», а також 5 окремих розділів у колективних монографіях:

- Функціональна тератологія ліків (Резніков О.Г.);
- Хвороби гіпоталамуса та гіпофіза, хвороби надниркових залоз, нейроендокринні пухлини та поліендокринні синдроми (Кваченюк А.М. та ін.);
- Pathology of radiation-induced thyroid cancer: lessons from Chernobyl thyroid cancer study (Богданова Т.І. та ін.);
- A strategy to search for new cytologic criteria in the differential diagnostics of thyroid cancers based on current (post-Chernobyl) practice in Ukraine (Божок Ю.М. та ін.);
- Comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy (Кваченюк А.М. та ін.).

Видано 4 планових номери та 1 спецвипуск журналу «Ендокринологія / Endokrynologia», який внесений до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus Journal Master List і бази даних повнотекстових наукових журналів Open Academic Journal Index.

Наукові співробітники Інституту опублікували 227 праць, у т.ч. 26 — за кордоном. До них входять: 146 статей у періодичних наукових журналах і збірниках (із них 14 — за кордоном), 81 тези в наукових збірниках (із них 8 — за кордоном), 14 статей опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Крім цього, співробітники Інституту оформили 3 автореферати дисертацій.

Троє науковців Інституту є членами редколегій іноземних періодичних видань, що входять до наукометричних баз Scopus/Web of Science.

Вчена рада

Відповідно до п. 6 Типового Положення про вчену раду науково-дослідної установи НАМН України, затвердженого Постановою Бюро Президії НАМН України № 25/3 від 22 грудня 2017 року, обрано новий склад вченої ради в кількості 24 осіб, затверджений Постановою Президії НАМН України 12 квітня 2018 року № 7/6. Серед членів вченої ради 2 академіки НАМН України та член-кореспонденти НАН України, 14 докторів і 8 кандидатів наук. Очолює вчену раду директор Інституту, д. мед. н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д. Впродовж минулого року відбулися зміни в складі вченої ради Інституту у зв'язку із смертю д. мед. н., професора Микоши О.С.

2019 року відбулося 14 засідань вченої ради, на яких розглянуто 65 питань. Серед них 76% стосувалися наукової, 12% — організаційно-методичної, 8% — лікувальної та 4% — господарчої діяльності установи.

Спеціалізована вчена рада

Наказом МОН України № 374 від 13.03.2017 р. утворено спеціалізовану вчену раду Д 26.558.01 із правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) наук терміном на 3 роки за фахом 14.01.14 — «ендокринологія» (медичні та біологічні науки).

Протягом 2019 року на засіданнях спеціалізованої вченої ради за фахом «ендокринологія» захищено три докторських та одну кандидатську дисертації з медичних наук:

- «Високодиференційований рак щитоподібної залози: молекулярно-біологічні та клінічні аспекти, оптимізація хірургічного лікування та післяопераційної реабілітації пацієнтів» (Гуда Б.Б.);
- «Патогенез лікування еректильної дисфункції в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу» (Лучицький В.Є.);
- «Синдром біологічно-неактивного гормону росту: клініка, особливості патогенезу, діагностика та лікування» (Спринчук Н.А.);
- «Порушення газового складу крові при діабетичному кетоацидозі та шляхи їх корекції» (Ніжинська-Астапенко З.П.).

Підготовка кадрів

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки України від 2.11.1999 р., протокол № 4/9-2/4 затверджено постійно діючу докторантуру зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» в Інституті, яку перереєстровано рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки України від 27.12.2002 р., протокол № 759.

В Інституті постійно здійснюється робота, спрямована на підготовку кадрів вищої кваліфікації — кандидатів і докторів наук через аспірантуру зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» та підготовку дисертацій здобувачами. На кінець 2019 р. на базі Інституту здобувачами виконувалися 7 докторських і 9 кандидатських дисертацій.

Відповідно до пункту 1 частини другої статті 6 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» та на підставі рішень Ліцензійної комісії Міністерства освіти і науки України (протокол № 56/2 від 15.06.2017 р.) Інституту видано ліцензію на впровадження освітньої діяльності у сфері вищої освіти: підготовка докторів філософії на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «ендокринологія») з ліцензійним обсягом освітньої послуги — 10 осіб. (Підстава: Наказ МОН України № 123-л від 16.06.2017 р.).

Станом на 01.01.2019 р. в аспірантурі зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» аспіранти не навчалися. 01.11.2019 р. зарахований до аспірантури без відриву від виробництва на умовах контракту лікар відділення дитячої ендокринної патології Інституту.

З метою підвищення фахової кваліфікації лікарів-ендокринологів України проведено 2 науково-практичні конференції з питань сучасної теоретичної та клінічної ендокринології: «Школа ендокринолога» (Рівне, 11-12.04.2019 р.), «Сучасні проблеми з навчання хворих на цукровий діабет самоконтролю» (Миргород, 2-3.07.2019 р.). У роботі цих конференцій взяли участь понад 1 200 ендокринологів з областей, які курує Інститут.

З 1992 р. на базі Інституту організовано кафедру ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 2019 року проведено

Актуальна інформація

10 планових циклів: ПАЦ за фахом «ендокринологія» (2 цикли), ПАЦ за фахом «дитяча ендокринологія» (1 цикл), ТУ «Гінекологічна ендокринологія» (1 цикл), ТУ «Вибрані питання клінічної ендокринології» (2 цикли), ТУ «Ендокринні аспекти патології статевих залоз» (2 цикли), спеціалізація за фахом «ендокринологія» та спеціалізація за фахом «дитяча ендокринологія».

Також проведено додатково позапланові виїзні та індивідуальні цикли підвищення кваліфікації лікарів-ендокринологів: два виїзні цикли ТУ «Вибрані питання клінічної ендокринології» (24 лікарі), 25 індивідуальних циклів за фахом «Ендокринологія».

Усього протягом 2019 р. на планових циклах підвищили кваліфікацію 281 лікар, у тому числі 49 — на виїзних семінарах.

У клінічних підрозділах і лабораторіях Інституту існують профільні курси інформації та стажування лікарів на робочих місцях. Протягом року підготовлено 28 лікарів різних фахів (педіатри, лікарі функціональної діагностики, хірурги, терапевти) з усіх регіонів України.

Лікувально-профілактична робота

Лікарський штат клініки Інституту складається з 57 осіб (із них 1 — д. мед. н., 8 — к. мед. н., 33 особи мають вищу категорію, 6 — першу та 5 — другу).

Ліжковий фонд клініки складається зі 196 ліжок і розподіляється по відділеннях: дитячої ендокринної патології — 30 ліжок, діабетології — 40, загальної ендокринної патології — 40, хірургії ендокринних залоз із реанімацією — 40, радіонуклідної діагностики та інтенсивної терапії радіофармацевтичними препаратами — 10, офтальмо-ендокринної патології — 8, клінічної фармакології — 14, денний стаціонар — 14 ліжок.

Аналіз ефективності роботи клініки Інституту свідчить, що планові показники її роботи істотно не відрізняються від показників інших

клінік: проліковано хворих у стаціонарі — 5 201, проведено ліжко-днів — 54 540, середнє число зайнятості ліжок — 278,3, середній обіг ліжка — 26,54, середня тривалість перебування хворого на ліжку — 10,48 дня, виконання плану ліжко-днів — 92,6%, що є оптимальним на даному етапі.

У стаціонарі проліковано 1,08% хворих I категорії складності, 2,28% — II, 43,85% — III, 28,23% — IV і 24,56% — V категорії складності, тобто в клініку Інституту госпіталізують хворих зі складною ендокринною патологією (летальність — 0,0%). Проведено 1 476 операцій (поопераційна летальність — 0,02%). За звітний період госпіталізовано тематичних хворих 79,97%.

У консультативній поліклініці Інституту прийнято 46 350 хворих, у т.ч. 42 163 дорослих і 4 187 дітей, 20 899 киян і 8 267 мешканців сільської місцевості.

Головною акредитаційною комісією при МОЗ України 2018 року клініці Інституту присвоєно вищу категорію.

Штат співробітників

Станом на 31.12.2019 р. в Інституті працюють 465 співробітників, у т.ч. за розділом «клініка» — 334 (48 лікарів, 1 доктор наук і 8 кандидатів наук) і за розділом «наука» — 131 (79 наукових співробітників, 18 докторів наук і 41 кандидат наук).

У складі вчених Інституту працюють: академік НАМН України і член-кореспондент НАН України Тронько М.Д.; академік НАМН України і член-кореспондент НАН України Резніков О.Г., а також 10 професорів, 7 Заслужених діячів науки і техніки України і 3 Заслужених лікарів України. Провідні вчені Інституту є членами та експертами міжнародних організацій — ООН, ВООЗ, членами іноземних академій наук і наукових товариств.

2019 року Тронько М.Д. отримав Орден «За заслуги» I ступеня.

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться восени 2020 року!

У зв'язку з пандемією COVID-19, ми відкриваємо попередню реєстрацію на конференції. Щоб не пропустити оновлення інформації та отримати дані про дату та форму проведення конференцій, що відбудуться восени, заповніть будь-ласка форму за посиланням: <http://mediamed.com.ua/zayavka-osin2020>

ПЛАН РЕЕСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА ОСІНЬ 2020 РОКУ

▶	ПЕДІАТРІЯ ІНФЕКЦІЯ Вересень м. Київ	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 Куратор - Крамарьов Сергій Олександрович Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
▶	НЕВРОЛОГІЯ 02 жовтня м. Київ	Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України Куратор - Соколова Лариса Іванівна Завідувач кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор
▶	ІНФЕКЦІЯ 28 жовтня м. Київ	On-line Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ» До ювілею кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
▶	ПСИХІАТРІЯ 5-7 листопада м. Київ	Аудиторія + On-line II Науковий конгрес з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА ХХІ СТОЛІТТЯ: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини Куратори: Чабан Олег Созонтович Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Хаустова Олена Олександрівна Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

МЕДІАМЕД

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

Попередня реєстрація – 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



XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2020

**26-27 березня 2020 року
м.Київ**

**«Президент Готель»
вул.Госпітальна, 12**

22 травня 2020 року

**м.Чернівці
Готель «Буковина»
вул.Головна, 141**

16 вересня 2020 року

**м.Дніпро
КДЦ «Менора»
вул.Шолом-Алейхема, 4/26**

15 жовтня 2020 року

**м.Одеса
ОК «Одеса»
Гагарінське Плато, 5**

22 жовтня 2020 року

**м.Запоріжжя
«Славутич Арена»
вул.В.Лобановського, 21**

20 листопада 2020 року

**м.Харків
«Прем'єр Палац Готель Харків»
пр.Незалежності, 2**

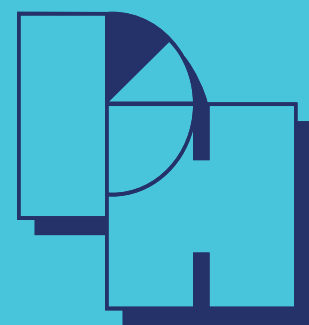
**Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua**

**Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
м.Київ, вул.С.Петлюри, 13/135, оф.23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua**

29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



VIII Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



VI Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатори:

PREMIER

In partnership
with ITE



Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

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 антигіперглікемічним 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 інструкціях 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. Fujioka K, et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):15–29. 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.

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

MERCK  **acino**