

*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

2011

Том 16, № 2
Volume 16, No. 2

Науково-практичний журнал
Medical and experimental journal

Заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ

Kyiv

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

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М. Д. (головний редактор),
БОДНАР П. М., БОЛЬШОВА О. В., ЄФІМОВ А. С.
(заступник головного редактора з клінічної ендокринології),
КАРАЧЕНЦЕВ Ю. І., КВАЧЕНЮК А. М.,
КОВАЛЕНКО А. Є., КОВЗУН О. І., КОРПАЧОВ В. В.,
КРАВЧЕНКО В. І., МАНЬКОВСЬКИЙ Б. М., МАРКОВ В. В.,
МИКОША О. С. (заступник головного редактора
з експериментальної ендокринології), НАУМЕНКО В. Г.,
ОЛІЙНИК В. А., ОРЛЕНКО В. Л., ПОЛТОРАК В. В.,
ПУШКАРЬОВ В. М., РЕЗНІКОВ О. Г., ТАРАСЕНКО Л. В.
(відповідальний секретар), ТОМАШЕВСЬКИЙ Я. І.

Редакційна рада:

БОЦЮРКО В. І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю. М.
(Львів), ВЛАСЕНКО М. В. (Вінниця), ВОЙНІЛОВИЧ В. О.
(Чернігів), ГУЛЬЧІЙ М. В. (Київ), ЕПШТЕЙН Б. В. (Київ),
КОМІСАРЕНКО І. В. (Київ), ПАВЛОВСЬКИЙ М. П. (Львів),
ПАВЛЮК П. М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К. Ф. (Сімферополь),
СПРИНЧУК Н. А. (Київ), ТКАЧ С. М. (Київ),

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, 431-02-64
факс: (044) 428-19-96
E-mail: iem_admi@bigmir.net

Address of the Editorial Board:

State Institution «V. P. Komisarenko
and Metabolism of the National Academy
of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv,
Tel.: +380 44 430 36 94, +380 44 431 02 64
Fax: +380 44 428-19-96
E-mail: iem_admi@bigmir.net

Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» 04.10.2011 (протокол № 10)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації, за зміст реклами – рекламодавець.

ISSN 1680-1466

Свідоцтво про державну реєстрацію – КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Здано до набору 18.11.2011. Підп. до друку 16.12.2011. Формат 70 x 108/16.
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 9,45. Наклад 300 прим.

ТОВ «ДІА», вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

- Вплив йодної недостатності на фізичний та інтелектуальний розвиток дітей Закарпатської області 128
В. Г. Пирогова, В. І. Кравченко
- Изменения уровней глюкозы и инсулина в плазме крови у людей разного возраста при повторном приеме стандартных доз глюкозы 140
О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. П. Чижова
- Эффективность применения диалипона у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и сопутствующим хроническим вирусным гепатитом 149
С. И. Исмаилов, Х. Т. Рустамова, Х. Н. Абдуллаева, М. П. Мирахмедова
- Вплив навчання самоконтролю на стан цукрового діабету у хворих з сульфаніламідорезистентністю 155
С. М. Ткач, Т. Л. Мілютіна
- Тестирование противоопухолевой активности нанокomпозитного комплекса рекомбинантного цитокиноподобного полипептида ЕМАР-II на ксенотрансплантатах андрогензависимого рака предстательной железы человека 160
Л. В. Чайковская, Л. И. Полякова, О. В. Сачинская, Л. А. Бабенко, А. И. Корнелюк, А. Г. Резников
- Ендокринна функція та морфологічний розвиток неонатальної оваріальної тканини при алотрансплантації статевозрілим тваринам з експериментальною двохсторонньою оваріектомією 169
В. В. Кірошка, Ю. О. Тищенко, Т. П. Бондаренко
- Активність калікреїну в крові і тканинах пухлини у хворих з новоутвореннями надниркових залоз 178
І. В. Гончар, О. І. Ковзун, А. Є. Коваленко
- Дослідження впливу вітаміну D₃ на вуглеводний обмін у щурів 184
Ю. І. Комісаренко
- Огляди
- Наукові аспекти вирішення проблеми йододефіциту у населення України 189
М. Д. Тронько, М. О. Полумбрик, В. І. Кравченко, Я. Г. Бальон
- Сучасні аспекти лікування низькорослості у дітей з передчасним статевим дозріванням (Огляд літератури і власні дані) 200
О. В. Большова, О. Я. Самсон, Н. А. Спринчук, Д. І. Дерев'ялко, Г. А. Дерев'ялко, О. А. Вишневська, В. А. Музь, І. В. Лукашук, В. Г. Пахомова, Т. А. Пелешук
- Інсиденталомии надниркових залоз: проблеми діагностики (Огляд літератури і власні дані) 212
А. М. Кваченюк, Л. А. Луценко, О. І. Галузинська

Короткі повідомлення

Роль кінази глікогенсинтази-3 β в опосередкуванні індукованого паклітакселем апоптозу в клітинах анапластичного раку щитоподібної залози 217

*В. М. Пушкарьов, Н. І. Левчук, В. В. Пушкарьов,
О. І. Ковзун, М. Д. Тронько*

Фатальные осложнения инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 221

И. В. Шатохина

Новини світової ендокринології

В. М. Пушкарьов 225

ВПЛИВ ЙОДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ФІЗИЧНИЙ ТА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ

*В. Г. Пирогова, В. І. Кравченко**

*Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна*

Вивчено стан йодного забезпечення та його вплив на фізичний та інтелектуальний розвиток дітей Закарпатської області. Методом рівномірного розподілу в чотирьох населених пунктах, містах Ужгород, Іршава, Міжгір'я та Рахів, відібрано по 30 дітей віком від 6 до 12 років. Йодну забезпеченість дітей вивчали за показниками йодурії та частоти зоба. Отримані дані свідчили, що медіана йодурії на низинній та передгірській територіях, тобто в Ужгороді та Іршаві, відповідала слабкому ступеню йододефіциту – медіана йодурії становила 78,3 та 69,5 мкг/л, відповідно, натомість на гірській території, в Міжгір'ї й Рахові, йододефіцит відповідав середньому та гострому ступеню – 39,5 та 19,9 мкг/л, відповідно. Профілактика йодозалежних захворювань в області знаходилася на низькому рівні. 86,7 % опитаних матерів обстежених дітей не знали про негативні наслідки йододефіциту як для їхнього здоров'я, так і здоров'я їхніх дітей. 10 % опитаних ставилися негативно до того, щоб вся харчова сіль була йодована, а біля 20 % не визначилися у цьому питанні. У 10 % дітей в низинній та передгірській місцевості спостерігалася відставання в рості на 1 сигму. Оціночний ризик зниження зросту дітей на 1 сигму у дітей гірської місцевості був у 3,3 рази вищий, ніж в місцевостях зі слабким йодним дефіцитом. Шанс виникнення затримки росту в гірській місцевості становив 0,50 проти 0,11 в низинній та передгірській, тобто був в 4,5 рази вищим. Середній рівень невербального розумового розвитку дітей обстежених територій області складав менше 79 у. о. IQ, причому в гірській місцевості він був нижчим ніж, в передгірській та низинній. Зроблено висновок, що для населення Закарпатської області профілактика йододефіцитних станів повинна і надалі залишатися пріоритетним завданням державної охорони здоров'я.

Ключові слова: діти, щитоподібна залоза, низинна, передгірська та гірська місцевості, йодна забезпеченість, йодурія, йододефіцит, фізичний та інтелектуальний розвиток, йодна профілактика.

Недостатнє споживання йоду є серйозною медико-соціальною проблемою для багатьох країн світу, оскільки це зумовлює широкий спектр йододефіцитної патології в багатьох верствах населення і суттєво впливає на психологічний стан, психічне здоров'я та на потенціальний рівень інтелектуальної активності суспільства [1-3]. Дефіцит йоду є важливим чинником ризику відставання у фізичному розвитку, а також інтелектуальної недостатності внаслідок психомоторних порушень, зниження функції пам'яті, здатності до аналізу та абстрактного мислення. Проблема йодної недостатності залишається актуальною для більшості територій України [4]. Закарпатська область є найзахіднішою територією України, яка межує зі Словаччиною, Польщею, Угорщиною,

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

Румунією – країнами, де на сьогодні проблему йододефіциту вирішено. Натомість в Закарпатській області ситуація майже не вивчена відповідно до сучасних вимог. Особливістю території області є ще й те, що вона розташована в низинній, передгірській і гірській місцевостях, причому для останньої наслідки йододефіциту можуть бути найзагрозливішими. На наявність проблеми вказували як дослідження багатьох авторів [5-7], так і проведені нами на час завершення Державної програми профілактики йодозалежних захворювань на 2002-2005 роки [8]. Важливо було дослідити стан проблеми в області через п'ять років після завершення програми. Вплив йододефіциту на фізичний та інтелектуальний розвиток дітей в області раніше взагалі не вивчався.

Матеріали і методи

Як і в попередніх дослідженнях [8], для контролю сталого йодного забезпечення на території Закарпатської області методом рівномірного розподілу обрали чотири населені пункти (надалі – кластери) – міста Іршава, Міжгір'я, Рахів та обласний центр Ужгород. У квітні 2010 р. в кожному кластері було обстежено по 30 дітей віком від 6 до 12 років, також відібраних методом рівномірного розподілу. Загалом обстежено 120 дітей.

Усім дітям проведено вимірювання антропометричних показників – зросту і маси тіла, пальпацію щитоподібної залози (ЩЗ), ультразвукове її дослідження, взято сечу для дослідження йодурії. Оцінку ростових та вагових критеріїв дітей виконували відповідно до опублікованих підходів [9, 10] та стандартів, затверджених наказом МОЗ України [11]. Сигмальні відхилення зросту та маси тіла вираховували відповідно до розрахунків «випадок-контроль» [12], де в якості «контролю» реєструвалися дані для низинної території, «випадку» – передгірської і гірської території. Оціночний ризик виникнення патології розраховували за формулою: оціночний ризик патології = $a/(a+c)$, де a – кількість обстежених з відповідними змінами в досліджуваній групі, c – кількість обстежених без змін в досліджуваній групі. Розрахунок шансів здійснювали за формулою: шанс дії чинника = $[a/(a+b)]/[c/(a+b)]$, де a та c – означені вище показники, b – кількість випадків досліджуваних змін в групі контролю. Співвідношення шансів визначали як частку від кількості випадків вираженого йододефіциту (ЙД) в порівнянні з випадками слабкого ЙД. Для оцінки гармонійності розвитку розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = m/H^2$ де, m – маса тіла в кг, H – зріст в м, та площу поверхні тіла (ППТ), за формулою: $ППТ = m^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}$, де m – маса тіла в кг, H – зріст в см. Ультразвукові дослідження проводили за допомогою сканера Tegason 2000 з лінійним датчиком частотою 10 МГц. Розміри ЩЗ визначали відповідно до рекомендацій Brunn [13]. Вимірювали глибину (d), ширину (w) і довжину (l) кожної частки. Об'єм частки розраховували за формулою: $V(ml) = 0,479 \times d \times w \times l$ (см), де 0,479 – коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. Об'єм ЩЗ дорівнював сумі об'ємів двох часток. Використовувались нормативи об'єму ЩЗ, вказані у відповідному наказі МОЗ України [11].

Визначення вмісту йоду в сечі проводили церій-арсенітним методом Sandell-Kolthoff в модифікації Dunn [14], результати дослідження трактували згідно з критеріями ВООЗ: медіанне значення екскреції йоду з сечею (ЕЙС) в межах до 20 мкг/л свідчило про тяжкий ЙД, від 20 до 49,9 мкг/л – ЙД середнього ступеня тяжкості та рівень йодурії від 50 до 99,9 мкг/л – про легкий ЙД [15, 16]. Показник медіани ЕЙС понад 100 мкг/л вказував на достатнє споживання мікроелемента.

Дослідження особливостей нервово-психічного розвитку у дітей шкільного віку проведено за допомогою тесту Р. Кеттелла, що отримав назву «Тест інтелекту, вільний від впливу культури», відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України, підготовлених фахівцями Центрального методичного кабінету з вищої освіти Івано-Франківської державної медичної академії [17]. Показники тесту менше за 79 умовних одиниць (у. о.) IQ свідчили про низький інтелект, за середній рівень інтелекту приймали показники в межах 80-90 у. о., за оптимальний – 90-100 у. о., за високий – понад 100 у. о.

Результати і їх обговорення

Аналіз результатів у сукупності, розподілених в межах від 0 мкг/л до кінцевого оптимального рівня 200 мкг/л з інтервалом 20 мкг/л, показав найбільшу їх кількість у зоні мінімального значення (до 20 мкг/л) – близько 23 %, відповідає майже четвертій частині обстежених дітей. Від 13 до 11 % дітей входило до трьох наступних груп розподілу. В межах від 80 до 100 мкг/л знаходилось 8 % результатів. Кількість результатів у межах оптимального вмісту йоду була дуже низькою, менше 5 %, за винятком зони 160-180 мкг/л, на яку припадало 11 % результатів. Йодурія вище 200 мкг/л спостерігалась лише у 6 % випадків (рис. 1). Як видно з рисунку, розподіл результатів мав атиповий характер, з переважанням результатів з низькими значеннями, незначною їх кількістю в середній частині гістограми, та з невеликою кількістю результатів, що мали високі значення, в правій частині гістограми.

Оцінюючи детально розподіл результатів йодурії в Закарпатській області, на нашу думку, важливим було розглянути не тільки рівномірність їх розподілу, але й дати оцінку їх асиметричності за частотою результатів, які припадають на зону гострого, середнього та слабкого ЙД або ж свідчать про нормальне йодне забезпечення (рис. 2). Отримані дані показали, що 23 % результатів відображали гострий ЙД, 27 % – середній, 32 % – легкий, а на зону нормального йодного забезпечення, тобто йодурії понад 100 мкг/л, припало тільки 17 % результатів.

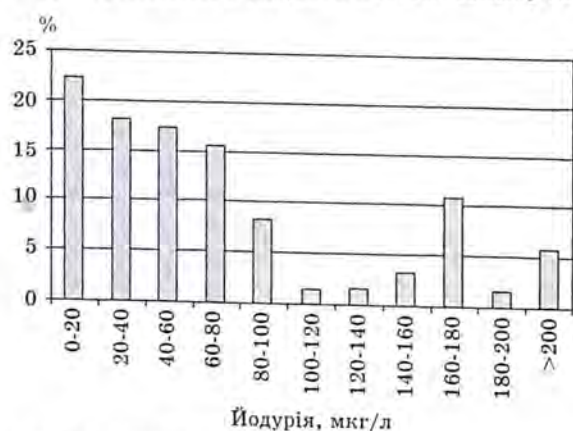


Рис. 1. Розподіл результатів визначення екскреції йоду з сечею у дітей Закарпатської області.

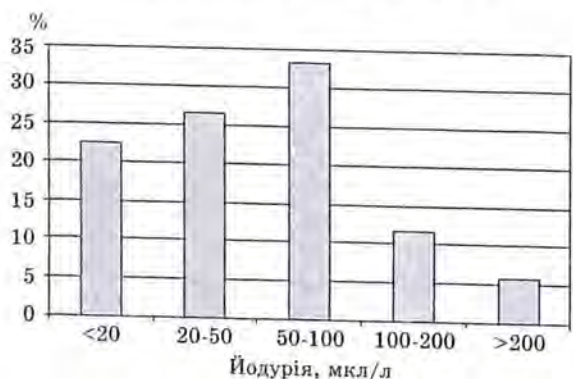


Рис. 2. Розподіл результатів йодурії за ступенем тяжкості у дітей Закарпатської області.

Враховуючи те, що дитяча когорта населення є референтною для оцінки йодного забезпечення населення в цілому, можна констатувати, що отримані дані вказують на незадовільний стан йодного забезпечення не тільки дітей, але й всього населення Закарпатської області.

Як вказувалося раніше, вибрані кластери представляли обстежених дітей з різних клімато-географічних зон: низинної, передгірської та гірської. Відповідно до існуючих закономірностей розподілу результатів вимірювання йоду, можна було очікувати, що найкращим йодне забезпечення виявиться в низинній місцевості – у м. Ужгород. Дійсно, в цьому населеному пункті медіана йодурії у дітей була найвищою й становила 78,3 мкг/л (дані розподілу результатів та їх перцентилі від 25-го до 75-го наведені в табл. 1). Тим не менше, ці результати вказували на те, що навіть в обласному центрі, розташованому в низинній місцевості, спостерігався ЙД слабкого ступеня.

Таблиця 1. Статистичні показники йодурії у дітей населених пунктів Закарпатської області

Обстежені населені пункти	Розподіл результатів (% ±SE)				Медіана (мін-макс)
	менше 20 мкг/л	від 20 до 49,9 мкг/л	від 50 до 100 мкг/л	більше 100 мкг/л	
Ужгород	0	23,3±4,78 %	43,3±6,51 %	33,3±5,71 %	78,3 (53,4-149,2)
Іршава	13,3±6,00 % *	20±7,00 %	40±8,00 %	26,6±8,00 %	69,5 (41,4-123,0)
Міжгір'я	23,3±4,81 % **	43,3±6,51 % **	30±5,44 %	3,33±1,73 % *	39,5* (20,9-58,2)
Рахів	53,3±7,21 % **	20±4,46 %	20±4,46 % *	6,66±1,41 % *	19,9* (11,4-52,8)

Примітки: * – $P < 0,05$ у порівнянні з показником по м. Ужгород; ** – $P < 0,05$ у порівнянні з показником по м. Ужгород та м. Іршава.

В передгірській місцевості (м. Іршава), медіана йодурії була дещо нижчою, але для цієї невеликої вибірки згідно з 25-м і 75-м перцентилем, ці відмінності не були достовірними. Натомість відмінності в йодному забезпеченні серед дітей гірської місцевості були абсолютно вірогідними: для Міжгір'я медіана йодурії знаходилася в зоні йодної недостатності середнього ступеня тяжкості, а для Рахова – навіть гострої йодної недостатності (табл. 1).

Важливим показником йодної забезпеченості населення вважається частота зоба серед дитячого або дорослого населення. Рекомендованим критерієм для епідеміологічної оцінки йодної ендемії є дослідження частоти зоба у дітей вікової категорії 6-12 років. Ультразвукове дослідження ЩЗ показало, що відповідно до затверджених МОЗ України нормативів об'єму залози у дітей та міжнародних стандартів [11, 18], вона була збільшена у більшості обстежених усіх населених пунктів (табл. 2). Як і дані визначення йодурії, результати вимірювання об'ємів ЩЗ свідчили про наявність вираженого ЙД у дитячого населення, зокрема в гірських районах області. Показник частоти зоба є ретроспективним критерієм наявності йододефіциту. Він може свідчити як про існуючу йодну недостатність, так і про наявність проблеми в недалекому минулому. З літературних джерел відомо, що для нормалізації об'єму ЩЗ у населення необхідний досить тривалий час – від одного до п'яти років. Безумовно, це може залежати від виразності патології і ступеня

Таблиця 2. Частота зоба у дітей Закарпатської області

Населені пункти	Частота збільшеного об'єму ЩЗ			
	до 30 %	30-60 %	>60 %	Загалом
Ужгород	50,0 (100,0)	–	–	50,0 (100,0)
Іршава	16,7 (27,8)	30,0 (50)	13,3 (22,2)	60,0 (100,0)
Міжгір'я	43,3 (49,9)	33,3 (38,6)	10,0 (11,5)	86,7* (100,0)
Рахів	46,7** (66,7)	10,0 (14,3)	13,3 (19)	70,0 (100,0)

Примітки: в дужках наведена питома вага збільшення об'єму ЩЗ у відповідному діапазоні; * – $P < 0,05$ у порівнянні з показником по м. Ужгород; ** – $P < 0,05$ у порівнянні з показником по м. Іршава.

збільшення ЩЗ. Оцінюючи можливість ефективності профілактичних заходів серед обстеженого дитячого населення обраних населених пунктів, ми обчислили частоту збільшення об'єму ЩЗ по відношенню до найбільшого допустимого її розміру в нормі за вищезгаданими стандартами. Обчислювали частоту випадків збільшення об'єму до 30 %, від 30 до 60 % та понад 60 %.

У більшості випадків спостерігались початкові стадії зоба. Випадки збільшення об'єму ЩЗ до 30% зустрічалися майже у половини обстежених дітей в усіх населених пунктах. Винятком було місто Іршава, де частота таких випадків становила 16,7 %. Збільшення об'єму залози на 30-60 % у м. Ужгороді не зустрічалось, тоді як в інших населених пунктах таких випадків було від 10 до 30 %. Крім того, в Ужгороді не зустрічалися також випадки зі збільшенням об'єму ЩЗ у понад 60 %.

Обчислена також питома вага цих випадків серед досліджуваної патології. Ці результати також свідчать високу частоту початкових стадій зоба і, можливо, про ефективність запровадження масової йодної профілактики. Разом з тим, в передгірській і гірській місцевості більше половини припадало на дітей зі збільшенням об'єму ЩЗ 30-60 % і більше ніж на 60 %. Це свідчить про те, що у значної частини дітей швидко досягти нормалізації об'єму залози та ліквідації дифузного еутиреоїдного зоба не вдається.

На незадовільний стан йодної профілактики в області вказують також результати опитування матерів обстежених дітей щодо їх знань про шкідливість ЙД для організму. Тільки в м. Ужгороді 93 % опитаних жінок зазначили, що ЙД є небезпечним та може викликати захворювання. В інших населених пунктах передгірської та гірської території, де проблема йододефіцитних захворювань стоїть дуже гостро, жінки зовсім не були обізнані з проблемами, пов'язаними з ЙД. Конкретизація запитань щодо проблеми йододефіциту дала ще невтішніші результати, які показали, що жінки області практично нічого не знають про негативні наслідки ЙД для їхнього здоров'я та здоров'я їхніх дітей (табл. 3).

Наслідком цієї ситуації було низьке періодичне споживання населенням йодованої солі: в Ужгороді її споживали 23 %, а в населених пунктах передгірської та гірської територій – 13-16 % опитаних. Непокоїть також відношення населення до проблеми: 10 % опитаних ставилися негативно до йодування усієї харчової солі, а біля 20 % не визначилися в цьому питанні.

Одним з наслідків ЙД є затримка фізичного розвитку дітей. Проте детальні стандартизовані дослідження цього питання в Закарпатській області відсутні. Проведена нами рівномірна вибірка дітей в кожному населеному пункті (по 30 дітей віком від 6 до 12 років) дозволяє оцінити ситуацію в цілому.

Таблиця 3. Обізнаність жінок щодо можливих наслідків йодного дефіциту

Наслідки у жінок	%	Наслідки у дітей	%
не обізнані	86,7	не обізнані	87,5
зоб або захворювання ЩЗ	2,5	зниження інтелекту	2,5
переривання вагітності	10,8	недостатній фізичний розвиток і пороки розвитку органів плода	7,5
зниження працездатності, уваги, пам'яті, виразна стомлюваність	0,0	зниження працездатності, стомлюваність	0,0
гормональні порушення	0,0	зниження імунітету	0,83
рак ЩЗ	0,0	зоб або захворювання ЩЗ	1,7

Аналіз отриманих результатів показав, що в Ужгороді за слабкого ЙД у 13,3 % випадків спостерігалася затримка росту на 1σ (табл. 4). Для цієї вікової категорії 1σ дорівнює близько 7 см. За характеристиками йодного статусу (показникам йодурії та частоти зоба) Іршава наближається до показників низинної місцевості, тобто Ужгорода. Показники медіани йодурії в цих населених пунктах становили 78,3 та 69,5 мкг/л, а частота зоба – 50 та 60 %, відповідно. В Міжгір'ї та Рахові, що представляють гірську місцевість, оціночний ризик затримки росту на 1σ зустрічався частіше – відповідно у 36,7 та 30,0 % випадків (табл. 4). Проте ці відмінності виявилися невірогідними у порівнянні з аналогічним показником в Ужгороді. Натомість при порівнянні оціночного ризику затримки росту в населених пунктах гірської та передгірської (Іршава) території було знайдено статистично значимі відмінності. Це спонукало нас в подальшому проводити порівняльний аналіз оціночного ризику затримки росту і шансів випадків, об'єднавши, з огляду на їх подібність, дані по низинній і передгірській території (Ужгород + Іршава) та гірській місцевості (Міжгір'я + Рахів).

Оціночний ризик зниження зросту на 1σ для гірської місцевості був в 3 рази вищим, ніж для місцевості зі слабким йодним дефіцитом. Шанс зниження зросту в гірській місцевості в порівнянні з місцевістю зі слабким йодним дефіцитом становив відповідно 0,50 і 0,11. Ризик зниження зросту дітей на 2σ (близько 14 см) на територіях зі слабким йодним дефіцитом не спостерігався, тоді як він сягав 20 % у Міжгір'ї і 6,7 % у Рахові. В цілому для гірської місцевості він становив 13,3 %. Відповідно, шанс зниження зросту дітей в гірській місцевості був в 4,5 рази вищим, ніж в місцевості зі слабким ЙД. Разом з тим, спостерігалася зниження шансів збільшення зросту у дітей в гірській місцевості в порівнянні з дітьми з території зі слабким ЙД.

Важливим показником здоров'я дітей та їх фізичного розвитку є відповідна віковій маса тіла. Подібно до зросту були розраховані сигмальні відхилення маси тіла дітей у порівнянні з відомими віковими стандартами. Одне сигмальне відхилення для цих вікових груп становило в середньому до 6,5 кг. Результати розрахунків оціночних ризиків показали, що зменшення маси тіла дітей в гірській місцевості, тобто на території вираженого ЙД, зустрічається частіше, ніж при слабкій йодній недостатності, відповідно у 20 % і 10 % дітей (табл. 5). Причому, в гірській місцевості зустрічалися випадки зменшення маси тіла навіть на 2σ . На перший погляд, порівняння шансів

Таблиця 4. Сигмальні відхилення зросту у дітей Закарпатської області (%)

Населені пункти	n	Оціночний ризик відхилень (%)			Шанси випадків		
		< 1σ	< 2σ	> 1σ	< 1σ	< 2σ	> 1σ
Ужгород	30	13,3	–	10,0	0,15	–	0,20
Іршава	30	6,7	–	13,3	0,07	–	0,30
Міжгір'я	30	36,7 ^a	20,0 ^{a,b}	10,0	0,58 ^b	0,25 ^{a,b}	0,15
Рахів	30	30,0 ^b	6,7	–	0,43 ^b	0,07	–
Низинна + передгірська територія	60	10,0	–	11,6	0,11	–	0,25
Гірська територія	60	33,4 ^{a,b,c}	13,3 ^{a,b,c}	6,6	0,50 ^{a,b}	0,15 ^{a,b}	0,07 ^c

Примітка: а – $P < 0,05$ у порівнянні з показником в Ужгороді; б – $P < 0,05$ у порівнянні з показником в Іршаві; с – $P < 0,05$ у порівнянні з показником в містах Ужгород+Іршава.

Таблиця 5. Сигмальні відхилення маси тіла у дітей Закарпатської області (%)

Населені пункти	n	Оціночний ризик відхилень (%)				Шанси випадків			
		<1 σ	<2 σ	>1 σ	>2 σ	<1 σ	<2 σ	>1 σ	>2 σ
Ужгород	30	13,3	–	3,3	6,7	0,15	–	0,034	0,07
Іршава	30	6,7	–	3,3	10,0	0,07	–	0,034	0,11
Міжгір'я	30	16,7	20,0	6,7	3,3	0,20	0,25	0,07	0,03
Рахів	30	23,3	6,7	–	–	0,30	0,07	–	–
Низинна + передгірська територія	60	10,0	–	3,3	8,3	0,11	–	0,034	0,09
Гірська територія	60	20,0	13,3	3,3	3,3	0,25	0,15	0,034	0,034

виникнення патології вказувало на зменшення маси тіла дітей за виразного йодного дефіциту. Зокрема співвідношення шансів зменшення маси тіла на 1 σ в зонах виразного і слабого ЙД дорівнювало 2,27. Відповідно до оціночного ризику й розрахунку шансів, до 15 % дітей при виразному ЙД мали зниження маси тіла на 2 σ . Проте стверджувати про зменшення маси тіла дітей в гірських районах порівняно з низинними немає підстав через відсутність вірогідності змін відповідних показників.

Найбільшою представницькою віковою групою в усіх населених пунктах були діти 2000 року народження. Розрахунок ІМТ для цієї вікової категорії показав, що для Ужгорода та Іршави цей показник знаходився в межах стандартів (50-го перцентилу), прийнятих в Україні. Враховуючи відповідність ІМТ дітей в низинній місцевості (Ужгород) стандартним показникам гармонійності розвитку дітей в Україні, ми прийняли його за контроль для оцінки розвитку дітей на гірській території (табл. 6).

Для оцінки ситуації адекватного співвідношення між масою тіла та зростом ми використали й інший показник – ППТ. До розрахунку цього показника крім основних складових – зросту та маси тіла, залучено багато інших особливостей людського тіла, що включені до формули розрахунку, наведеної в методичному розділі. З'ясувалося, що ППТ дітей однакового віку в передгірському та гірському регіонах менша, ніж в низинній місцевості ($P < 0,01$). Ці дані, на нашу думку, також свідчать про порушення гармонійності розвитку дітей в гірській місцевості та можуть бути наслідком йодної недостатності в харчуванні населення.

Найважливішою негативною дією йодної недостатності є гальмування розвитку мозку, внаслідок чого виникає зниження інтелектуального потенціалу як окремих людей, так і популяції населення на території з ЙД в цілому.

Таблиця 6. Показники гармонійності фізичного розвитку дітей Закарпатської області

Населені пункти	n	Відносні показники фізичного розвитку			
		ІМТ	P	ППТ	P
Ужгород	22	17,82±0,59		1,22±0,03	
Іршава	6	17,15±0,29	>0,05	1,09±0,02	<0,01
Міжгір'я	6	15,82±0,89	>0,05	1,05±0,04	<0,01
Рахів	18	15,67±0,29	<0,01	1,09±0,02	<0,01

Вивчення природного, вродженого, розумового потенціалу дає можливість дослідити вплив йодного дефіциту на інтелектуальний розвиток дітей в чистому вигляді (без впливу на нього соціально-культурних чинників). Для цього використовують невербальні тести, тобто тести, не пов'язані з навчанням і життєвим досвідом.

Дослідження інтелекту дітей Закарпатської області показало, що як по області в цілому, так і в окремих населених пунктах в середньому він невисокий і знаходиться на рівні менше 79 у. о. IQ (табл. 7). На території зі слабким йодним дефіцитом (Ужгород, медіана йодурії 78,3 мкг/л) середній рівень інтелекту дітей складав $73,76 \pm 2,46$ у. о. IQ. Майже такий же рівень інтелекту зареєстрований у дітей передгірської місцевості (Іршава, медіана йодурії 69,5 мкг/л). В гірській місцевості, при йодному дефіциті середньої тяжкості (Міжгір'я, медіана йодурії 39,5 мкг/л), інтелект дітей був в середньому суттєво нижчим, ніж на низинній і передгірській територіях (табл. 7).

При розподілі результатів дослідження IQ за рівнем розвитку інтелекту також спостерігалася суттєва відмінність між цими показниками в населених пунктах гірської, передгірської та низинної місцевостей. Майже 90 % дітей гірської місцевості (93,3 % у Міжгір'ї та 86,7 % у Рахові) мали інтелект нижче 75 у.о IQ, тобто таких дітей було суттєво більше ($P < 0,05$), ніж в низинній й передгірській місцевості. Зовсім незначна частка дітей в гірській місцевості (6,7 %) визначилася на рівні середнього інтелекту – 80-89 у.о. IQ. Натомість на низинній (Ужгород) й передгірській (Іршава) території таких дітей було суттєво більше – 17,2 % та 36,0 %, відповідно. Дітей з оптимально високим інтелектом 90-110 у. о. IQ як на гірській, так і передгірській і низинній територіях було мало, практично це були поодинокі випадки. Лише у двох зі всіх обстежених дітей Закарпатської області (Ужгород) відмічався високий показник IQ (106 і 109 у. о.).

Якщо зіставити дані інтелектуального розвитку з рівнем екскреції йоду, як основного критерію йодного забезпечення, можна зробити висновок про вплив надходження йоду в організм на розумовий розвиток дітей. Згідно з даними, наведеними у табл. 7, найгірша ситуація зафіксована в гірській місцевості – у Міжгір'ї та Рахові. Серед обстежених дітей лише у 3-6 % було достатнє йодне забезпечення. Всі інші мали ЙД різного ступеня тяжкості. Серед них йодний дефіцит тяжкого ступеня спостерігався у 23,3 % обстежених дітей в Міжгір'ї та 53,3 % школярів в Рахові. Таким чином, більшість обстежених дітей мали гостру або середнього ступеня тяжкості йодну недостатність. Зовсім інша ситуація склалася в низинній й передгірській місцевостях, де у більшості дітей була йодна недостатність слабкого або середньо-

Таблиця 7. Рівень невербального інтелекту IQ (у.о.) у дітей Закарпатської області

Населений пункт	Рівень невербального інтелекту IQ, у.о.				
	n	<79	80-89	90-100	M±m
		(%)	(%)	n (%)	
м. Ужгород	29	68,96	17,24	6,89	73,76±2,46
м. Іршава	25	56,00	36,00	4,00	74,92±1,84
м. Міжгір'я	30	93,33***	6,66**	0	67,00±1,43***
м. Рахів	30	86,66**	6,66**	6,66	66,76±2,48***

Примітки: * – $P < 0,05$ – в порівнянні з відповідним показником в Ужгороді; ** – $P < 0,05$ – в порівнянні з відповідним показником в Іршаві.

го ступеня, а 33,3 % та 26,6 % дітей в Ужгороді та Іршаві, відповідно, мали достатнє надходження йоду в організм.

Проведений аналіз результатів екскреції йоду із сечею і рівня невербального інтелектуального розвитку показав, що суттєве зниження екскреції йоду, тобто рівня йодного забезпечення школярів, співпадало зі зниженням їх фізичного та інтелектуального розвитку. Таким чином, проведені дослідження показали, що йодний дефіцит є одним із важливих факторів, який призводить до затримки розвитку інтелектуальних здібностей дітей. Без проведення йодної профілактики універсальний показник IQ, який в загальній популяції повинен становити у середньому 100 у. о. IQ, у дітей, що знаходяться в умовах йодного дефіциту, не перевищує 79 у. о. IQ. Результати дослідження показали, що розумові здібності обстежених дітей були на рівні середніх та нижче середніх. Як свідчать отримані результати обстежень школярів, високі показники IQ (>100) спостерігалися лише у двох дітей (1,7 %), що може свідчити про вплив тривалого йодного дефіциту на розумовий розвиток дітей на території Закарпатської області.

Таким чином, йодний дефіцит є реальною загрозою психосоматичному розвитку дитини, а відтак, інтелектуальному, освітньому та професійному потенціалу населення регіонів з недостатнім споживанням йоду. Це вимагає проведення ефективних профілактичних заходів серед школярів та постійного моніторингу стану йодної забезпеченості у дітей. Профілактика йододефіцитних станів повинна і надалі залишатися пріоритетним завданням державної охорони здоров'я. Соціальна значимість проблеми йододефіциту полягає у суттєвій втраті інтелектуального майбутнього нації у випадку її невіршення.

Висновки

1. Дослідження йодної забезпеченості населення Закарпатської області у 2010 році показало наявність йододефіциту різного ступеня тяжкості в залежності від території проживання: на низинній та передгірській територіях (Ужгород й Іршава) спостерігався йододефіцит легкого ступеня тяжкості, медіана йодурії відповідно 78,3 та 69,5 мкг/л, на гірській території (Міжгір'я й Рахів) йододефіцит відповідав середньому та гострому ступеню тяжкості, медіана йодурії – 39,5 та 19,9 мкг/л, відповідно.

2. Профілактика йодозалежних захворювань в області знаходилася на дуже низькому рівні. 86,7 % опитаних жінок не знали про негативні наслідки йододефіциту для здоров'я. 10 % опитаних ставилися негативно до того, щоб вся харчова сіль була йодована, а близько 20 % – не визначилися в цьому питанні. Наслідком цієї ситуації було низьке періодичне споживання населенням йодованої солі: для м. Ужгород – 23 %, а для передгірської та гірської територій – 13-16 % опитаних.

3. Оціночний ризик зниження зросту дітей на 1 σ у гірській місцевості був у 3,3 рази вищий, ніж в місцевостях зі слабким йодним дефіцитом. Шанс виникнення затримки росту в гірській місцевості був у 4,5 рази вищим, ніж в низинній та передгірській місцевості.

4. На тлі йодного дефіциту у дітей Закарпатської області виявлено відносно низький розумовий потенціал: рівень невербального розумового розвитку становив менше 79 у. о. IQ: серед обстежених дітей Ужгорода та Іршави показники інтелекту, нижчі за 79 у. о. IQ, спостерігалися у 69 та 56 % школярів, відповідно. В Міжгір'ї й Рахові низький інтелект зафіксований відповідно у 93,3 та 86,7 % обстежених дітей.

5. Профілактика йододефіцитних станів повинна надалі залишатися пріоритетним завданням державної охорони здоров'я для населення Закарпатської області.

Література

1. Hetzel B. S., Pandav C. S. S.O.S. for a billion. The conquest of iodine deficiency disorders. Delhi: Oxford University Press, 1994. 285 p.
2. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency // *Thyroid*. 1994, 4, 107-128.
3. Boyages S. C. The damaged brain of iodine deficiency evidence for a continuum of effect on the population at risk // In: J. B. Stanbury (ed.). *The damaged brain of iodine deficiency*. N.Y.: Cognizant Commun. Co. Elmsford, 1994, 251-258.
4. Тронько М. Д., Кравченко В. І., Марков В. В. Актуальні медичні проблеми, обумовлені йододефіцитом, в Україні // В кн.: *Сьогодення і біоетика*. К: Авіцена, 2011, 335-345.
5. Мещенко В. М. Связь зобной эндемии в Закарпатской области с содержанием йода в объектах внешней среды // *Врачебное дело*. 1957, № 7, 739-744.
6. Фера А. В. Гигиеническая диагностика йодфторной обеспеченности в Закарпатье. Ужгород: Закарпаття, 2000. 139 с.
7. Туряница И. М., Фабри З. Й., Пащенко А. Е. и др. Иодно-дефицитный статус организма в условиях йодного дефицита. Ужгород: Патент, 1996. 143 с.
8. Пирогова В. Г., Крафчик О. М., Труш О. А. та ін. Вивчення йодного забезпечення дитячого і жіночого населення Закарпатської області // *Ендокринологія*. 2010, 15, № 1, 52-61.
9. Беникова Е. А., Курбанова Т. Р. Нарушение роста у детей и подростков. Киев: 1976. 118 с.
10. Фізичний розвиток дітей різних регіонів України (випуск I, міські школярі) / Під заг. ред. І. Р. Бариліака і Н. С. Польки. Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 208 с.
11. Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.06 в редакції наказу МОЗ № 55 від 03.02.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»». 2009, 120 с.
12. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 144 с.
13. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels real-time-sonographie // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1981, 106, 1338-1340.
14. Dunn J. T., Grutchfield H. E., Cutekunst R., Dunn A. D. Methods for measuring iodine in urine. International council for control of iodine deficiency disorders. Netherlands: 1993, 18-27.
15. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. World Health Organization, United Nations Childrens Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. WHO/NUT/94.6. Geneva: WHO, 1994, 1-55.
16. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed., Geneva: WHO, 2007. 97 p.
17. Вітенко І. С., Воронич-Семченко Н. М., Ємельяненко І. В. та ін. Тести для визначення інтелектуального розвитку дітей та дорослих. Міністерство охорони здоров'я України, Центральний методичний кабінет з вищої освіти, Івано-Франківська державна медична академія. Івано-Франківськ: Нова зоря, 2002. 107 с.
18. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Molinari L. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodinesufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 231-237.

Влияние йодной недостаточности на физическое и интеллектуальное развитие детей Закарпатской области

В. Г. Пирогова, В. И. Кравченко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Изучено состояние йодного обеспечения и его влияние на физическое и интеллектуальное развитие детей Закарпатской области. Методом равномерного распределения в четырех населенных пунктах, городах Ужгород, Иршава, Межгорье и Рахов, отобрано по 30 детей в возрасте от 6 до 12 лет. Йодное обеспечение детей изучали на основании показателей йодурии и частоты зоба. Полученные данные показали, что медиана йодурии в низменной местности и предгорье, т.е. в Ужгороде и Иршаве, соответствовала йододефициту легкой степени, и составляла 78,3 и 69,5 мкг/л, соответственно. На горной территории, в Межгорьи и Рахове, наблюдалась йодная недостаточность средней и острой степени – 39,5 и 19,9 мкг/л, соответственно. Профилактика йодозависимых заболеваний в области находилась на низком уровне: 86,7 % опрошенных матерей обследованных детей не знали о негативных последствиях йододефицита для их здоровья и здоровья их детей. 10 % опрошенных относились негативно к тому, чтобы вся пищевая соль была йодирована, а 20 % – не определились в отношении к этому вопросу. У 10 % детей в низменной и предгорной местности рост был на 1 сигмальное отклонение меньше среднего. Оценочный риск снижения роста у детей горной местности был в 3,3 раза больше, чем в местности со слабым йодным дефицитом. Шанс возникновения задержки роста в горной местности составлял 0,50 против 0,11 в низменной и предгорной территориях, то есть был в 4,5 раза выше. Средний уровень невербального умственного развития детей обследованных территорий области составлял менее 79 у. е. IQ, причем в горной местности он был ниже, чем в предгорной и низменной. Сделан вывод, что для населения Закарпатской области профилактика йододефицитных состояний остается приоритетным заданием государственного здравоохранения.

Ключевые слова: дети, цитовидная железа, низменная, предгорная и горная местности, йодное обеспечение, йодурия, йододефицит, физическое и интеллектуальное развитие, йодная профилактика.

Impact of iodine deficiency on physical and intellectual development of children from Transcarpathian region

V. G. Pirogova, V. I. Kravchenko

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

The authors have studied iodine status and its impact on physical and intellectual development of children from Transcarpathian region of Ukraine. Using the method of regular distribution, 30 children aged 6 to 12 years have been selected in each of four settlements and towns (Uzhgorod, Irshava, Mizhgirya, and Rakhiv) of the region. Children's iodine status was studied based on ioduria indices and goiter frequency. The data obtained have demonstrated that the median of ioduria in areas of plains and foothills (Uzhgorod and Irshava) corresponded to a mild degree of iodine deficit (78.3 and 69.5 mcg/L, respectively). In mountainous areas (Mizhgirya and Rakhiv) moderate and severe degrees of iodine deficiency (39.5 and 19.9 mcg/L, respectively) were reported. Prophylaxis of iodine deficient diseases in the region was found to be at a low level. An interview to mothers of children under study has shown 86.7% of mothers being unaware of a negative impact of iodine deficiency on their health and children's health. 10% of interviewees had a negative attitude to iodination of table-salt overall, and 20% had an indefinite opinion on this point. The growth of 10% of children from plains and

foothills appeared to be by one standard deviation less than the mean; in children from mountainous areas the percentage of such children was 3.3 times higher compared to areas with a mild degree of iodine deficiency. The risk of appearance of growth retardation in mountainous areas was 0.50 part versus 0.11 in plains and foothills, i.e. it was 4.5 fold higher. The mean level of nonverbal intellectual development of children from the areas under study was less than 79 IQ conditional units, and in mountainous areas it was lower than in foothills and plains. The authors concluded that prophylaxis of iodine deficient conditions for the population of Transcarpathian region of Ukraine remains a priority task for the State Public health bodies.

Key words: children, thyroid gland, plains, foothills and mountainous areas, iodine supplementation, ioduria, iodine deficiency, physical and intellectual development, iodine prophylaxis.

(Надійшла 11.10.2011)

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ПОВТОРНОМ ПРИЕМЕ СТАНДАРТНЫХ ДОЗ ГЛЮКОЗЫ

О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. П. Чижова*

Государственное учреждение «Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

У здоровых людей молодого (22 чел.) и пожилого возраста (23 чел.) изучены изменения концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови при последовательном двукратном пероральном приеме 75 г глюкозы. У большинства пожилых людей (78 %) второй пик гликемии после повторного приема глюкозы ниже, чем уровень гликемии после приема первой нагрузочной дозы углевода. Пиковый уровень гликемии после повторного приема глюкозы у пожилых не зависит от состояния толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и индекса массы тела. Повторный прием стандартной дозы глюкозы не повышает диагностическую ценность стандартного глюкозотолерантного теста при отборе пожилых людей с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Ключевые слова: толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, пожилой возраст.

В многочисленных исследованиях установлено увеличение частоты и выраженности нарушений углеводного обмена с возрастом [1-3]. У пожилых и старых людей значительно чаще выявляется как изолированная гипергликемия натощак (ИГН, уровень глюкозы в плазме 6,1-6,9 ммоль/л), так и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Так, по нашим данным, ИГН встречается у 21,9 % молодых, 30,4 % людей среднего возраста и у 43,5 % пожилых [4]. Частота НТГ увеличивается от 8,8 % у мужчин и 11 % у женщин среднего возраста до 24,3 % у мужчин и 34,7 % у женщин старше 85 лет [5]. У 5 % пациентов с НТГ в течение года развивается сахарный диабет (СД) 2-го типа [6], распространенность которого также увеличивается с возрастом. Так, результаты Роттердамского исследования свидетельствуют о том, что частота СД 2 типа увеличивается с 5,9 % у мужчин моложе 60 лет до 19,8 % у мужчин старше 85 лет, а у женщин – с 3,8 % до 18,9 %, соответственно [5].

В основе развития ИГН, НТГ и СД 2 типа лежат как снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность), так и (или) относительное, а затем и абсолютное снижение выработки инсулина поджелудочной железой [7, 8]. В предыдущих исследованиях установлено, что у лиц без нарушений углеводного обмена секреция инсулина бета-клетками с возрастом снижается на 0,7-1 % в год, у лиц с НТГ – на 1,4-2,2 % ежегодно, у больных с СД 2 типа – на 5 % в год [1, 3, 9]. Полагают, что у пожилых людей с инсулинорезистентностью снижение толерантности к глюкозе происходит на этапе развивающейся относительной недостаточности секреции инсулина, когда гиперинсулинемия уже неспособна полностью компенсировать состояние сниженной чувствительности периферических тканей (преимущественно мышечной) к инсулину [1].

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарева НАМН України», вул Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна

Учитывая высокую частоту трансформации НТГ в СД 2 типа, а также неблагоприятное влияние НТГ на прогноз развития и течения сердечно-сосудистой патологии [10, 11], большое значение приобретает своевременная диагностика ранней стадии нарушения углеводного обмена. У части пожилых людей с инсулинорезистентностью при проведении стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ, однократный прием 75 г глюкозы) диагностический критерий НТГ еще отсутствует в связи с относительной сохранностью функции бета-клеток. В этих условиях дополнительный прием стандартной дозы глюкозы через определенное время после приема первой нагрузочной дозы может повысить диагностическую информативность ОГТТ с целью более раннего выявления функциональной недостаточности инсулярного аппарата. В данной работе проверялась высказанная нами гипотеза о том, что повторный прием стандартной дозы глюкозы приведет к большему повышению уровня гликемии на фоне меньшего повышения концентрации инсулина в плазме у людей пожилого возраста и, особенно, у лиц с инсулинорезистентностью или с НТГ.

Контингент и методы

Клиническое исследование выполнено в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинской Декларации. Информация для пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании рассмотрены и утверждены этическим комитетом ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины». Свое добровольное решение об участии в исследовании все испытуемые подтвердили подписями в формах информированного согласия.

При отборе здоровых людей с помощью клинических и инструментальных методов исключалась патология сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем организма. Исходя из разработанных в ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины» нормативов, все обследованные отнесены к практически здоровым людям. В результате тщательного отбора были сформированы группы практически здоровых людей молодого (20-39 лет, n=22) и пожилого возраста (60-79 лет, n=23).

Антропометрические измерения включали определение массы, роста и индекса массы тела (ИМТ). ИМТ вычисляли как отношение массы тела (в кг) к квадрату роста (в м).

Забор венозной крови проводили утром натощак через 10-14 ч после ужина. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли при помощи глюкометра «Accu-Chek Go» (Германия, «Roche Diagnostics GmbH»), после чего показатель гликемии в ммоль/л умножали на коэффициент 1,11 для получения уровня глюкозы в плазме [12]. Концентрацию инсулина в плазме определяли иммунорадиометрическим методом наборами «Insulin(e) IRMA Kit» фирмы «Immunotech» (Чехия) с использованием гамма-счетчика для измерения активности ¹²⁵I.

Для определения инсулинорезистентности (ИР) рассчитывали индекс НОМА-ИР (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) по формуле:

$$\text{НОМА-ИР} = \frac{(\text{глюкоза плазмы, ммоль/л,} \times \text{инсулин плазмы, мкМЕ/мл})}{22,5}$$

Величина индекса НОМА более 2,77 является маркером ИР [13].

Функциональную активность β-клеток поджелудочной железы (ФАБ) определяли по формуле D. M. Matthews и соавт. [14]:

$$\text{ФАБ} = \frac{20 \times \text{инсулин плазмы, мкМЕ/мл}}{\text{глюкоза плазмы, ммоль/л}} - 3,5$$

Стандартный ОГТТ проводили по методике, рекомендованной ВОЗ [15]. До исследования в течение 3-х суток испытуемые выполняли обычный объем физических

нагрузок и находились на больничной диете (стол 15), содержащей 250-300 г углеводов. После забора крови натощак обследуемый принимал внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды. Заборы крови для определения концентрации глюкозы и инсулина повторяли через 1 и 2 часа. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, толерантность к глюкозе расценивалась как нормальная, если уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак был меньше 7 ммоль/л, а через 2 ч ОГТТ – менее 7,8 ммоль/л. Если уровень гликемии натощак был меньше 7 ммоль/л, но через 2 ОГТТ находился пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, то это состояние оценивали как нарушение толерантности к глюкозе.

Суммарный ответ на стандартный ОГТТ оценивали по показателям площади под кривыми концентрации инсулина и глюкозы. Расчет этих интегральных показателей проводили с помощью формул, предложенных Seltzer и соавт. [16]:

$$\text{ППКГ} = 1/2(\Gamma_0 - \Gamma_1) \times 60 + \Gamma_1 \times 60 + 1/2(\Gamma_1 - \Gamma_2) \times 60 + \Gamma_2 \times 60,$$

где ППКГ – площадь под кривой концентрации глюкозы ($\text{ммоль} \times \text{л}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$), Γ_0 – концентрация глюкозы натощак, Γ_1 и Γ_2 – концентрация глюкозы через 1 и 2 часа ОГТТ.

Аналогично рассчитывали площадь под кривой концентрации инсулина (ППКИ).

Через 2 ч от начала проведения стандартного ОГТТ испытуемый повторно принимал внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды, после чего через 1 и 2 часа проводили заборы крови.

Статистическую обработку данных выполняли методом параметрического анализа с помощью программы Excel. Достоверность различия между группами оценивали при помощи критерия t Стьюдента. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные не подтвердили высказанную нами гипотезу о том, что у людей пожилого возраста второй пик гликемии после повторного приема стандартной дозы глюкозы будет больше первого пика. Наоборот, данные, представленные в табл. 1 и на рис. 1, свидетельствуют о том, что пиковый уровень гликемии меньше после приема второй нагрузочной дозы углевода. Уменьшение второго пика гликемии отмечено и у молодых людей.

Концентрация инсулина в плазме достоверно возросла в обеих возрастных группах (рис. 2), однако у пожилых пиковые уровни инсулинемии значительно больше, чем у молодых, особенно через 2 ч ОГТТ. Спустя 1 ч после повторного приема такой же дозы глюкозы уровень инсулина в плазме повысился в обеих возрастных группах, но у пожилых людей его абсолютные уровни достоверно выше, чем у молодых.

О более значительной постнагрузочной гиперинсулинемии в старшей возрастной группе свидетельствует и то, что у этих пациентов ППКИ существенно (почти в 2 раза) больше по сравнению молодыми. Однако, несмотря на более высокий уровень инсулина, показатель гликемии у пожилых достоверно выше, чем у молодых людей, как после первого, так и после повторного приема стандартной дозы глюкозы. Полученные данные свидетельствуют

Таблица 1. Показатели углеводного обмена при проведении первого и повторного глюкозотолерантного тестов у людей молодого и пожилого возраста ($M \pm m$)

Показатели	Группа обследованных	
	молодые (20-39 лет) (n=22)	пожилые (60-79 лет) (n=23)
Индекс НОМА, у.ед.	2,07±0,36	2,62±0,45
ППКГ, ммоль/л/мин	696±19	869±42*
ППКИ, мкМЕ/мл/мин	2000±295	3919±803*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с группой молодых людей ($P < 0,05$).

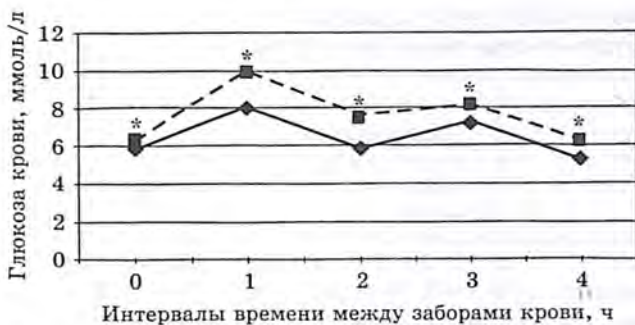


Рис. 1. Уровень глюкозы в плазме крови при проведении первого и повторного глюкозотолерантного тестов у людей молодого и пожилого возраста.

Примечание: * – различия между группами достоверны ($P < 0,05$).



Рис. 2. Показатели уровней инсулина при проведении первого и повторного глюкозотолерантного тестов у людей молодого и пожилого возраста.

Примечание: * – различия между группами достоверны ($P < 0,05$).

превышал первый (подгруппа 2). Показатели углеводного обмена в подгруппах людей пожилого возраста представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание то, что у лиц 1-й подгруппы после 1-го нагрузочного теста с глюкозой пиковый уровень гликемии существенно выше, чем у лиц 2-й подгруппы. При проведении повторного нагрузочного теста пиковый уровень гликемии у них существенно уменьшается – с $10,74 \pm 0,54$ до $7,89 \pm 0,19$ ммоль/л, в то время как у обследованных 2-й подгруппы – повышается с $7,45 \pm 0,34$ до $8,71 \pm 0,76$ ммоль/л. Возможно, причиной отличий является различная динамика концентрации ИРИ в плазме в двух подгруппах: у пожилых 1-й подгруппы секреция инсулина выше и площадь под кривой концентрации ИРИ больше по сравнению с пациентами 2-й подгруппы.

Перераспределив пожилых людей в подгруппы с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе, мы установили, что пиковый уровень гликемии после повторного приема стандартной дозы глюкозы почти не зависит от состояния толерантности к глюкозе. Одинаковое уменьшение второго пика гликемии по сравнению с первым наблюдалось как у лиц с нормальной, так и с нарушенной толерантностью к углеводам (табл. 4). Интересно, что через 2 ч после повторного приема стандартной дозы глюкозы в подгруппе лиц с нарушенной толерантностью к углеводам уровень гликемии был ниже

об инсулинорезистентности тканей у пожилых людей, которая более отчетливо выявлялась при углеводных нагрузочных тестах.

Более детальный анализ полученных данных показал, что у большинства здоровых молодых людей (13 чел., подгруппа 1) второй пик гликемии меньше первого (табл. 2), у остальных 9 чел. (подгруппа 2) 2-й пик гликемии несколько превышал 1-й пик. Обе подгруппы молодых людей не отличались по показателям уровня глюкозы и инсулина натощак, индекса инсулинорезистентности НОМА, индекса ФАБ, концентрации инсулина после приема обеих нагрузочных доз глюкозы, показателям площади под кривыми концентрации глюкозы и инсулина.

У большинства пожилых людей (78 %, подгруппа 1) пиковый уровень гликемии после повторного приема стандартной дозы глюкозы был меньше, чем после приема первой нагрузочной дозы. У остальных обследованных (22 %) второй пик гликемии

Таблица 2. Показатели углеводного обмена при проведении первого и повторного глюкозотолерантного тестов в подгруппах людей молодого возраста ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (второй пик гликемии меньше первого) (n=13)	Подгруппа 2 (второй пик гликемии больше первого) (n=9)
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	5,93±0,13	6,03±0,14
через 1 ч после первого приема глюкозы	8,08±0,28	7,14±0,31
через 2 ч после первого приема глюкозы	5,96±0,19	5,76±0,29
через 1 ч после повторного приема глюкозы	7,25±0,24 [#]	7,57±0,10 [#]
через 2 ч после повторного приема глюкозы	5,41±0,31	5,17±0,23
Инсулин в плазме натощак, мкМЕ/мл	8,2±2,0	7,0±1,9
через 1 ч после первого приема глюкозы	30,0±3,3	25,0±5,8
через 2 ч после первого приема глюкозы	20,8±4,2	18,0±4,8
через 1 ч после повторного приема глюкозы	29,5±5,7	24,5±5,2
через 2 ч после повторного приема глюкозы	14,4±3,2	12,2±5,1
Индекс НОМА	2,3±0,6	1,9±0,5
ФАБ	70,5±17,2	57,2±16,8
ППКГ, ммоль/л/мин	692±27	699±30
ППКИ, мкМЕ/мл/мин	2120±420	1830±480

Примечание: [#] – достоверность различия между первым и вторым пиками гликемии ($P < 0,05$).

Таблица 3. Показатели углеводного обмена при проведении первого и повторного глюкозотолерантного тестов в подгруппах людей пожилого возраста ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (второй пик гликемии меньше первого) (n=18)	Подгруппа 2 (второй пик гликемии больше первого) (n=5)
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	6,29±0,11	6,07±0,12
через 1 ч после первого приема глюкозы	10,74±0,54	7,45±0,34 [*]
через 2 ч после первого приема глюкозы	7,66±0,45	6,52±0,75
через 1 ч после повторного приема глюкозы	7,89±0,19 [#]	8,71±0,76 [#]
через 2 ч после повторного приема глюкозы	6,12±0,35	6,57±0,83
Инсулин в плазме натощак, мкМЕ/мл	9,4±1,9	9,3±4,1
через 1 ч после первого приема глюкозы	44,0±9,3	28,7±6,4
через 2 ч после первого приема глюкозы	44,4±10,5	24,6±6,9
через 1 ч после повторного приема глюкозы	50,9±8,2	44,3±8,5
через 2 ч после повторного приема глюкозы	26,6±5,3	36,5±5,1
Индекс НОМА	2,63±0,51	2,57±1,2
ФАБ	69,8±14,8	67,9±17,1
ППКГ, ммоль/л/мин	892±47	776±87
ППКИ, мкМЕ/мл/мин	4276±879	2489±536 [*]

Примечание: здесь и в табл. 4 и 5 ^{*} – достоверность различия между подгруппами пожилых людей ($P < 0,05$); [#] – достоверность различия между первым и вторым пиком гликемии ($P < 0,05$).

Таблица 4. Показатели углеводного обмена при проведении первого и повторного глюкозотолерантного тестов в подгруппах пожилых людей с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа с нормальной толерантностью к глюкозе (n=15)	Подгруппа с нарушенной толерантностью к глюкозе (n=8)
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	6,1±0,1	6,5±0,2
через 1 ч после первого приема глюкозы	9,5±0,7	10,4±0,7
через 2 ч после первого приема глюкозы	6,3±0,2	8,8±0,4 *
через 1 ч после повторного приема глюкозы	7,9±0,3 #	8,5±0,4 #
через 2 ч после повторного приема глюкозы	5,8±0,4	6,9±0,6
Инсулин в плазме натощак, мкМЕ/мл	7,4±1,8	10,2±2,6
через 1 ч после первого приема глюкозы	31,0±6,8	62,4±18,7
через 2 ч после первого приема глюкозы	29,7±11,9	58,6±5,9 *
через 1 ч после повторного приема глюкозы	42,8±8,8	68,3±8,7 *
через 2 ч после повторного приема глюкозы	24,0±6,7	42,7±9,9
Индекс НОМА	2,0±0,5	3,1±0,7
ФАВ	58,5±13,4	68,3±18,8
ППКГ, ммоль/л/мин	747±26	992±39 *
ППКИ, мкМЕ/мл/мин	2896±980	5584±557 *

7,8 ммоль/л, т.е. фактически произошла нормализация толерантности к углеводам. Это благоприятное изменение можно объяснить более значительным компенсаторным повышением уровня инсулина в данной подгруппе пожилых людей, что в условиях инсулинорезистентности (индекс НОМА 3,1±0,7) обеспечило увеличение потребления глюкозы тканями и снижение уровня гликемии.

Перераспределение людей пожилого возраста в подгруппы в зависимости от индекса НОМА ($НОМА \geq 2,77$, $НОМА \leq 2,77$) показало, что динамика уровня гликемии после повторного приема стандартной дозы глюкозы почти не зависит от индекса инсулинорезистентности НОМА (табл. 5). Одинаковое уменьшение второго пика гликемии в сравнении с первым отмечено в обеих подгруппах.

В подгруппе пожилых людей с инсулинорезистентностью при нагрузочной пробе с глюкозой выявлена нарушенная толерантность к углеводам. В этой подгруппе наблюдались наиболее высокие уровни ИРИ как натощак, так и при проведении обеих нагрузочных проб с глюкозой (см. табл. 5), однако напряженное функционирование бета-клеток полностью не компенсировало сниженную чувствительность тканей к инсулину.

Распределение пожилых людей в подгруппы в зависимости от индекса массы тела не выявило существенных различий в динамике концентрации глюкозы у лиц с ожирением и без ожирения – в обеих подгруппах 2-й пик гликемии был меньше 1-го пика (табл. 6).

Таким образом, у людей пожилого возраста повторный прием стандартной дозы глюкозы (75 г) не приводил к более значительному повышению уровня гликемии по сравнению с первым приемом глюкозы в такой же дозе. Наоборот, у большинства пожилых второй пик гликемии был меньше первого, и это не зависело от таких факторов как инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам и ожирение. Установленная закономерность может быть объяснена различиями уровней секреции инсулина, так как площадь под кривой ИРИ больше в подгруппе с отсутствием второго пика гликемии по сравнению с подгруппой с более существенным вторым пиком глюкозы в плазме крови.

Таблица 5. Показатели углеводного обмена при проведении первого и повторного глюкозотолерантного тестов у пожилых людей, разделенных на подгруппы в зависимости от индекса НОМА ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа без инсулино-резистентности НОМА $\leq 2,77$ (13 чел.)	Подгруппа с инсулино-резистентностью НОМА $\geq 2,77$ (10 чел.)
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	6,3 \pm 0,1	6,3 \pm 0,1
через 1 ч после первого приема глюкозы	9,8 \pm 0,7	10,1 \pm 0,7
через 2 ч после первого приема глюкозы	7,3 \pm 0,5	8,1 \pm 0,8
через 1 ч после повторного приема глюкозы	7,8 \pm 0,2 [#]	8,6 \pm 0,4 [#]
через 2 ч после повторного приема глюкозы	6,5 \pm 0,5	6,4 \pm 0,6
Инсулин в плазме натощак, мкМЕ/мл	5,0 \pm 0,7	17,6 \pm 2,4*
через 1 ч после первого приема глюкозы	28,7 \pm 6,6	63,6 \pm 15,3*
через 2 ч после первого приема глюкозы	24,8 \pm 5,9	69,5 \pm 18,1*
через 1 ч после повторного приема глюкозы	37,3 \pm 5,8	70,3 \pm 11,7*
через 2 ч после повторного приема глюкозы	25,9 \pm 6,7	33,5 \pm 9,3
Индекс НОМА	1,4 \pm 0,2	4,9 \pm 0,6*
ФАБ	37,3 \pm 6,5	129,0 \pm 20,1*
ППКИ, ммоль/л/мин	844 \pm 52	915 \pm 74
ППКИ, мкМЕ/мл/мин	2379 \pm 531	6779 \pm 1242*

Таблица 6. Показатели углеводного обмена при проведении первого и повторного глюкозотолерантного тестов у пожилых людей без ожирения и с ожирением

Показатели	Подгруппа без ожирения (n=9)	Подгруппа с ожирением 1-й степени (n=14)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,4 \pm 0,7	31,3 \pm 0,6
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	6,2 \pm 0,1	6,3 \pm 0,2
через 1 ч после первого приема глюкозы	9,5 \pm 0,7	10,5 \pm 0,7
через 2 ч после первого приема глюкозы	6,9 \pm 0,5	7,8 \pm 0,6
через 1 ч после повторного приема глюкозы	8,1 \pm 0,4 [#]	8,1 \pm 0,2 [#]
через 2 ч после повторного приема глюкозы	6,0 \pm 0,6	6,4 \pm 0,4
Инсулин в плазме натощак, мкМЕ/мл	7,8 \pm 2,3	10,4 \pm 2,3
через 1 ч после первого приема глюкозы	34,8 \pm 8,6	45,0 \pm 11,5
через 2 ч после первого приема глюкозы	30,8 \pm 6,4	50,1 \pm 14,3
через 1 ч после повторного приема глюкозы	44,9 \pm 8,0	52,2 \pm 9,6
через 2 ч после повторного приема глюкозы	31,9 \pm 10,8	26,8 \pm 6,0
Индекс НОМА	2,2 \pm 0,7	2,9 \pm 0,6
ФАБ	55,5 \pm 15,6	78,7 \pm 18,6
ППКГ, ммоль/л/мин	813 \pm 58	906 \pm 57
ППКИ, мкМЕ/мл/мин	3008 \pm 588	4519 \pm 878

Примечания: [#] – достоверность различия между первым и вторым пиками гликемии ($P < 0,05$).

В последующих исследованиях будет целесообразно выяснить характер изменений уровня гликемии при повторном приеме глюкозы у пожилых больных с сахарным диабетом 2-го типа, который, как известно, развивается при потере 50-60 % функционально активных бета-клеток и значительном снижении секреции инсулина.

Выводы

1. У большинства здоровых людей пожилого возраста второй пик гликемии после повторного приема стандартной дозы (75 г) глюкозы не превышал пиковый уровень гликемии после первого приема такой же дозы глюкозы. У части пожилых людей повторный прием глюкозы обусловил более значительный прирост гликемии.

2. У людей пожилого возраста с меньшим вторым пиком гликемии установлена более высокая секреция инсулина, чем в подгруппе пожилых людей с большим вторым пиком гликемии после повторного приема глюкозы.

3. Пиковый уровень гликемии после повторного приема глюкозы у пожилых людей не зависит от состояния толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и индекса массы тела.

4. После первого и повторного приема стандартных доз глюкозы концентрация инсулина в плазме достоверно выше у людей пожилого возраста по сравнению с молодыми. При этом уровень гликемии у пожилых также достоверно выше, что свидетельствует о снижении чувствительности тканей к инсулину при старении.

5. Повторный прием стандартной дозы глюкозы не повышает диагностическую ценность стандартного глюкозотолерантного теста при отборе пожилых людей с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Литература

1. Chang A. M., Halter J. B. Aging and insulin secretion // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003, **284**, N 1, E7-E12.
2. Scheen A. J. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? // *Diabetes Metab.* 2005, N 2, 5S27-5S34.
3. Szoke E., Shrayyef M. Z., Messing S. et al. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance // *Diabetes Care.* 2008, **31**, N 3, 539-543.
4. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Чижова В. П. Инсулинорезистентность и нарушенная толерантность к глюкозе в разные возрастные периоды // *Эндокринология.* 2010, **15**, № 2, 205-213.
5. Stolk R. P., Pols H. A., Lamberts S. W. et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study // *Am. J. Epidemiol.* 1997, **145**, N 1, 24-32.
6. Scherthaner G. I. Progress in the prevention of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 1996, **19**, N 1, 8-11.
7. Nozaki T. Pancreatic B cell function and glucose intolerance in the elderly // *Nippon Ika Daigaku Zasshi.* 1989, **56**, N 2, 153-165.
8. Roder M. E., Schwartz R. S., Prigeon R. L., Kahn S. E. Reduced pancreatic B cell compensation to the insulin resistance of aging: impact on proinsulin and insulin levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, **85**, N 6, 2275-2280.
9. Chiu K. C., Martinez D. S., Chu A. Comparison of the relationship of age and beta cell function in three ethnic groups // *Clin. Endocrinol.* 2005, **62**, N 3, 296-302.
10. Countinho M., Gentin I. C. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data on 20 studies of 95783 individuals followed for 12, 4 years // *Diabetes Care.* 1999, **22**, 233-240.
11. Tian H., Pan C., Lu J. Prevalence and risk factors of hypertension and coronary heart disease in the subjects with abnormal glucose metabolism // *Cien Saude Colet.* 2010, **15**, N 1, 1073-1080.
12. D'Orazio P., Burnett R. W., Fogh-Andersen N. et al. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated) // *Clin. Chem.* 2005, **51**, N 9, 1573-1576.

13. Wallace T. M., Levy J. V., Matthews D. R. Use and abuse of HOMA modeling // *Diabetes Care*. 2004, 27, 1487-1495.
14. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.
15. Ryden L., Standl E., Bartnik M., Van den Berghe G. Task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // *Eur. Heart J.* 2007, 28, N 1, 88-136.
16. Seltzer M., Allen W., Herron A., Brenna M. Insulin secretion in response to glycaemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1969, 46, 323-330.

Зміни рівнів глюкози та інсуліну в плазмі крові у людей різного віку при повторному прийомі стандартних доз глюкози

О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. П. Чиждова

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

У здорових людей молодого (22 особи) і похилого віку (23 особи) вивчені зміни концентрації глюкози та інсуліну в плазмі крові при послідовному дворазовому пероральному прийомі 75 г глюкози. У більшості людей похилого віку (78 %) другий пік глікемії після повторного прийому глюкози нижче, ніж рівень глікемії після прийому першої дози вуглеводу. Піковий рівень глікемії після повторного прийому глюкози в осіб похилого віку не залежить від стану толерантності до глюкози, інсулінорезистентності та індексу маси тіла. Повторний прийом стандартної дози глюкози не підвищує діагностичну цінність стандартного глюкозотолерантного тесту при відборі людей похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози.

Ключові слова: толерантність до глюкози, інсулінорезистентність, похилий вік.

Changes in glucose and insulin levels in blood plasma of people of different age in case of repeated administration of standard doses of glucose

O. V. Korkushko, V. B. Shatilo, V. P. Chizhova

State Institution «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kiev, 04114, Ukraine

The authors have investigated changes in glucose and insulin concentration in blood plasma by a standardized 75-g oral glucose tolerance test administered twice consecutively to healthy young people (n=22) and elderly people (n=23).

In the majority of elderly people (78 %) the second peak of glycemia after repeated administration of glucose was lower than the level of glycemia after administration of the first loading dose. The peak level of glycemia after repeated administration of glucose in elderly people did not depend on the degree of glucose tolerance, insulin resistance and body mass index. Repeated administration of a standard dose of glucose did not improve the diagnostic value of standardized 75-g oral glucose tolerance test when selecting elderly people with glucose intolerance.

Key words: glucose tolerance, insulin resistance, elderly age.

(Надійшла 29.07.2011)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИАЛИПОНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

С. И. Исмаилов*, Х. Т. Рустамова,
Х. Н. Абдуллаева, М. П. Мирахмедова

*Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр эндокринологии Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан (РСНПМЦЭ МЗ РУз), г. Ташкент, 100125,
Республика Узбекистан*

В последних клинико-эпидемиологических исследованиях выявлено увеличение сочетания аутоиммунных эндокринопатий с вирусными заболеваниями. Комбинация сахарного диабета и хронического вирусного гепатита В и С представляет наибольший интерес в силу частоты своего проявления. Учитывая сложные механизмы развития этой сочетанной патологии, необходимо применение эффективных методов терапии, воздействующих на основные звенья патогенеза как сахарного диабета, так и хронического вирусного гепатита. В этом аспекте интересно изучение влияния альфа-липовой кислоты, обладающей антиоксидантным, гепатопротекторным, нейропротекторным и антиатерогенным действием. Данное исследование посвящено изучению динамики показателей углеводного и липидного обмена, биохимических исследований функции печени и клинических проявлений диабетической периферической полинейропатии на фоне терапии препаратом альфа-липовой кислоты диалипоном («Фармак», Украина) у больных сахарным диабетом с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В и С.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая периферическая полинейропатия, хронический вирусный гепатит В и С, альфа-липовая кислота, диалипон.

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) приобрела размах глобальной эпидемии. По данным ВОЗ в настоящее время в мире насчитывается более 230 млн больных СД, а по прогнозам к 2025 г. их количество достигнет 380 млн. Примерно четвертая часть населения находится в состоянии недиагностированного СД. В Узбекистане количество больных СД на 01.01.2009 г. составляло 117240 человек [1].

В последние годы при проведении клинико-эпидемиологических исследований выявлено довольно часто встречающееся сочетание различных аутоиммунных эндокринопатий, из которых наибольший интерес (в силу частоты проявления) представляет комбинация СД с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) В и С [2, 3].

Вирусные гепатиты, с учетом их распространенности, становятся одной из актуальных проблем, требующих своего решения. По оценкам экспертов ВОЗ, число больных вирусным гепатитом В составляет более 1 млрд. В мире насчитывается более 200 млн людей, инфицированных вирусным гепатитом С, что составляет 3 % населения земного шара. У 85 % из них развивается ХВГ С [4].

* Адреса для листування (Correspondence): Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, ул. Мирзо Улугбека, 56, г. Ташкент, 100125, Республика Узбекистан.

В Узбекистане уровень распространенности вирусного гепатита С составляет 4-5 %, а носительство HbsAg вирусного гепатита В – у 7-8 % населения. У 40-45 % больных хроническими вирусными заболеваниями печени наблюдаются, наряду с печеночными, разнообразные внепеченочные проявления, нередко выходящие на передний план в клинической картине и в ряде случаев определяющие прогноз заболевания [5, 6].

Частота СД при заболеваниях печени составляет от 12,3 до 57 %. То есть, СД может быть одним из внепеченочных заболеваний, ассоциированных с ХВГ [7, 8].

Развитие патологического процесса у больных при сочетании указанных заболеваний сопровождается медленно прогрессирующим взаимозависимым нарушением иммунного, эндокринного и метаболического компонентов гомеостаза, неизбежно ведущим к хронизации и утяжелению патологий [9].

Результаты ретроспективного анализа встречаемости вирусных гепатитов В и С у больных СД в клинике РСНПМЦЭ МЗ РУз показали, что если в 2000 г. вирусный гепатит был зарегистрирован у 1,31 % больных СД, в 2003 г. – у 1,86 %, в 2005 г. – у 2,33 %, то в 2008 г. – уже у 6,99 % больных [10].

Вышеизложенное определяет необходимость поиска эффективных комбинированных методов лечения, воздействующих на основные звенья патогенеза как СД, так и ХВГ. В комплексную терапию больных СД с сопутствующим ХВГ необходимо включать препараты, обладающие антиоксидантными, гепатопротекторными, нейропротекторными и антиатерогенными свойствами. В этом аспекте интересно изучение влияния альфа-липовоевой кислоты на углеводный и липидный обмен, биохимические показатели функции печени и клинические проявления диабетической периферической полинейропатии у больных СД с сопутствующим ХВГ В и С.

Таким образом, целью исследования явилось изучение влияния альфа-липовоевой кислоты (Диалипон, «Фармак», Украина) на динамику показателей углеводного и липидного обмена, биохимических исследований функции печени и клинических проявлений диабетической периферической полинейропатии у больных СД с сопутствующим ХВГ В и С.

Материал и методы исследования

В 2010 году в клинике РСНПМЦЭ МЗ РУз было обследовано 40 больных СД с сопутствующим ХВГ В и С в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст – $45,3 \pm 2,6$ лет), в том числе 21 мужчина и 19 женщин. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное согласие на участие в клиническом испытании.

СД 1 типа был диагностирован у 12 (30 %) пациентов, СД 2 типа – у 28 (70 %), при этом в стадии компенсации находилось 7 больных (17,5 %), субкомпенсации – 11 (27,5 %) и декомпенсации – 22 (55 %). 23 (57,5 %) пациента страдали ХВГ С, 17 (42,5 %) – ХВГ В.

При сборе анамнеза были обнаружены следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия у 15 (37,5 %) больных, язва желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии у 8 (20 %), хронический холецистит у 16 (40 %) и хронический пиелонефрит у 6 (15 %) пациентов.

Все больные получали интенсивную инсулинотерапию (средняя суточная доза инсулина – 35 Ед) на фоне сопутствующей терапии антикоагулянтами, антиоксидантами и гипотензивными препаратами.

Курс лечения диалипоном составлял 3,5 месяца: первые 2 недели пациенты получали внутривенные инфузии – 600 мг препарата (1 ампула по 20 мл или 2 ампулы по 10 мл 3 % раствора для инъекций) в 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия 1 раз в сутки, а последующие 3 месяца – пероральную терапию в суточной дозе 600 мг (по 2 капсулы 300 мг в один утренний прием).

Результаты и их обсуждение

Для изучения влияния диалипона на клинические проявления диабетической периферической полинейропатии использовалась схема нейропатического симптоматического счета (NSS) (Young M. J., 1993) для оценки выраженности основных симптомов нейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) и шкала NDS (Young M. J., 1993) для оценки выраженности сенсомоторных расстройств (нарушение тактильной, температурной, вибрационной чувствительности и ахиллова рефлекса).

Выраженность симптомов до начала лечения диалипоном варьировала от тяжелой периодической (11,29 баллов по NSS) до тяжелой постоянной (13,36 баллов по NSS) у 9 (22,5 %) пациентов, от умеренной периодической (7,98 баллов по NSS) до умеренной постоянной (10,67 баллов по NSS) – у 30 (75 %), и характеризовалась как легкая периодическая (4,93 балла по NSS) у 1 (2,5 %) больного. После проведенной терапии диалипоном среднее значение NSS уменьшилось на 50,2 % от исходного и соответствовало градации умеренной периодической (табл. 1).

До начала терапии диалипоном периферическая сенсомоторная полинейропатия тяжелой степени (по NDS) наблюдалась у 3 (7,5 %) пациентов, средней тяжести – у 23 (57,5 %) и умеренной выраженности – у 14 (35 %) больных. После проведенного курса лечения только у 4 (10 %) пациентов оставались признаки нейропатии средней тяжести, тогда как у 25 (62,5 %) больных они были умеренно выраженными, а у 11 (27,5 %) обследуемых отмечались лишь начальные симптомы полинейропатии (табл. 2).

Таким образом, выраженность симптомов диабетической полинейропатии и сенсомоторных расстройств с 14-го дня лечения диалипоном до окончания курса терапии препаратом уменьшалась, что проявлялось достоверным снижением показателей NSS и NDS.

Адекватная инсулинотерапия в сочетании с назначением диалипона оказала положительное влияние на углеводный обмен, что выразилось в достоверном снижении пре- и постпрандиальной гликемии (табл. 3).

После проведенного лечения было также достигнуто статистически достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), независимо от стадии компенсации СД. Так, в стадии компенсации HbA1c уменьшился с исходного показателя $6,19 \pm 0,05$ % до $5,89 \pm 0,09$ % ($P < 0,05$) к концу курса терапии, в стадии субкомпенсации – с $7,49 \pm 0,06$ % до $6,75 \pm 0,09$ % ($P < 0,05$).

Таблица 1. Динамика выраженности симптомов диабетической полинейропатии по шкале NSS у больных СД с сопутствующим ХВГ при лечении диалипоном (n=40)

Условия обследования	Показатели				Общий счет баллов по NSS
	Боль	Жжение	Парестезии	Онемение	
До начала терапии	2,36±0,08	2,50±0,07	2,52±0,07	2,51±0,07	9,89±0,27
На 14-й день терапии	2,26±0,07	2,43±0,08	2,49±0,07	2,50±0,07	9,67±0,28
Через 1 мес терапии	0,81±0,08*	1,52±0,07*	2,36±0,08	2,36±0,08	7,04±0,26*
Через 2 мес терапии	0,53±0,09*	0,97±0,05*	2,27±0,07*	2,26±0,07*	6,02±0,19*
Через 3,5 мес после лечения	0,04±0,02*	0,43±0,06*	2,23±0,08	2,22±0,07*	4,93±0,17*

Примечание: здесь и в табл. 2, 3, 5 * – статистически достоверная разница по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$).

Таблица 2. Динамика выраженности сенсомоторных расстройств по шкале NDS у больных СД с сопутствующим ХВГ при лечении диалипоном (n=40)

Условия обследования	Чувствительность			Ахиллов рефлекс	Общий счет баллов по NDS
	Тактильная	Температурная	Вибрационная		
До начала терапии	1,63±0,09	1,4±0,09	1,07±0,13	2,14±0,17	6,02±0,31
На 14-й день терапии	1,62±0,09	1,43±0,09	1,01±0,12	2,14±0,19	5,94±0,32
Через 1 мес терапии	1,41±0,09	1,31±0,09	0,76±0,11	1,97±0,20	5,26±0,42
Через 2 мес терапии	1,17±0,10*	0,93±0,12*	0,65±0,10*	1,59±0,18*	4,19±0,43*
Через 3,5 мес после лечения	1,03±0,08*	0,72±0,10*	0,61±0,09*	1,29±0,18*	3,46±0,35*

Таблица 3. Динамика показателей гликемии по шкале NSS у больных СД с сопутствующим ХВГ при лечении диалипоном (n=40)

Показатели	До начала терапии	На 14-й день терапии	Через 1 мес терапии	Через 2 мес терапии	Через 3,5 мес после лечения
Гликемия препрандиальная, ммоль/л	8,68±0,43	7,65±0,26	6,91±0,18*	6,9±0,21*	6,89±0,17*
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	9,84±0,05	8,61±0,23*	7,92±0,11*	7,91±0,24*	7,9±0,25*

и в стадии декомпенсации – с 9,76±0,21 % до 8,12±0,14 % (P<0,05), соответственно.

Анализ динамики показателей липидного спектра крови после терапии диалипоном показал достоверное снижение холестерина, триглицеридов и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (табл. 4).

Гепатопротекторное действие диалипона проявилось в достоверном снижении показателей биохимических исследований функции печени (билирубина, ферментов печени, тимоловой пробы) на фоне лечения препаратом (табл. 5).

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра крови по шкале NSS у больных СД с сопутствующим ХВГ при лечении диалипоном (n=40)

Показатели	До лечения	После лечения
Холестерин, ммоль/л	6,28±0,14	5,57±0,18**
Триглицериды, ммоль/л	2,32±0,18	1,96±0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,67±0,14	2,45±0,09*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,32±0,17	2,85±0,13*
Коэффициент атерогенности	3,05±0,19	3,16±0,22

Примечание: * – статистически достоверная разница по сравнению с исходными данными

Таблица 5. Динамика биохимических показателей крови по шкале NSS у больных СД с сопутствующим ХВГ при лечении диалипоном (n=40)

Показатели	До лечения	Через 1 мес терапии	Через 2 мес терапии	Через 3,5 мес после лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	22,7±1,26	19,2±1,0*	16,3±0,55*	14,3±0,42*
АЛТ, мкМ	1,54±0,13	0,93±0,08*	0,87±0,09*	0,67±0,06*
АСТ, мкМ	0,68±0,05	0,49±0,07*	0,36±0,05*	0,21±0,02*
Тимоловая проба, Ед	7,48±0,21	6,83±0,18*	6,38±0,14*	6,03±0,15*

Выводы:

1. На фоне лечения диалипоном наблюдалось достоверное уменьшение выраженности симптомов диабетической периферической полинейропатии по шкале NSS и сенсомоторных расстройств по шкале NDS.

2. Применение диалипона на фоне адекватной инсулинотерапии способствовало улучшению показателей пре- и постпрандиальной гликемии, а также снижению уровня гликированного гемоглобина, независимо от стадии компенсации сахарного диабета у исследуемых пациентов.

3. Статистически значимое улучшение со стороны липидного спектра крови и биохимических показателей функции печени подтверждает эффективное гепатопротекторное и гиполипидемическое действие диалипона.

4. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое применение диалипона в комплексной терапии больных сахарным диабетом с диабетической периферической сенсомоторной полинейропатией и сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В и С.

Литература

- Исмаилов С. И., Мухамедов Т. М., Пирниязов Б. Ж. Анализ деятельности эндокринологической службы Республики Узбекистан за 2007-2009 гг. Ташкент, 2011, 55 с.
- Апросина З. Г. Хронические вирусные заболевания печени: пато- и морфогенез, клиническая характеристика // Тер. Арх. 1995, № 5, 77-80.
- Ахметова М. Т. Клиника вирусного гепатита у больных сахарным диабетом // Казанский мед. журнал. 1996, 57, № 4, 345-346.
- De Block C., De Leeuw I., Vertommen J. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and celiac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes // Clin. Exp. Immunol. 2001, 126, 236-241.
- Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Серов В. В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Росс. мед. журнал. 2001, № 2, 13-18.
- Mayo M. J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // Am. J. Sci. 2002, 325, N 3, 135-148.
- Коломиец М. Ю., Хухлина О. С., Воевидка О. С. Состояние системы гемостаза у больных хроническим гепатитом и хроническим холециститом с сопутствующим сахарным диабетом // Укр. мед. журнал. 2004, № 4, 42.
- Хамнуева Л. Ю., Малов Л. В., Андреева Л. С., Шагун О. В. Роль гепатотропных вирусов в патогенезе сахарного диабета // Сибирский мед. журнал. 2002, № 6, 9-13.
- Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med. 2000, 132, 112-117.
- Рустамова Х. Т. О взаимосвязи сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита и вирусных поражений печени // Журн. теор. клин. мед. (Ташкент). 2006, № 3, 66-70.

Ефективність застосування діаліпону у хворих на цукровий діабет з діабетичною периферичною полінейропатією і супутнім хронічним вірусним гепатитом

С. І. Ісмаїлов, Х. Т. Рустамова, Х. Н. Абдуллаєва,
М. П. Мирахмедова

*Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний
центр ендокринології Міністерства Охорони Здоров'я Республіки Узбекистан
(РСНПМЦЕ МОЗ РУз), м. Ташкент, 100125, Республіка Узбекистан*

В останніх клініко-епідеміологічних дослідженнях виявлено збільшення поєднання автоімунних ендокринопатій з вірусними захворюваннями. Комбінація цукрового діабету і хронічного вірусного гепатиту В і С представляє найбільший інтерес завдяки частоті свого проявлення. Враховуючи складні механізми розвитку цієї поєднаної патології, необхідне застосування ефективних методів терапії, що впливають на основні ланки патогенезу як цукрового діабету, так і хронічного вірусного гепатиту. В цьому аспекті цікавим є вивчення впливу альфа-ліпоєвої кислоти, яка має антиоксидантну, гепатопротекторну, нейропротекторну і антиатерогенну дію. Дослідження присвячене вивченню динаміки показників вуглеводного і ліпідного обміну, біохімічних досліджень функції печінки і клінічних проявів діабетичної периферичної полінейропатії на тлі терапії препаратом альфа-ліпоєвої кислоти діаліпоном («Фармак», Україна) у хворих на цукровий діабет із супутнім хронічним вірусним гепатитом В і С.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична периферична полінейропатія, хронічний вірусний гепатит В і С, альфа-ліпоєва кислота, діаліпон.

Efficacy of Dialipon use in diabetes mellitus patients with diabetic peripheral polyneuropathy and concomitant chronic viral hepatitis

S. I. Ismailov, Kh. T. Rustamova, Kh. N. Abdullayeva, M. P. Mirakhmedova

*Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre for Endocrinology,
Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100125,
Republic of Uzbekistan*

The results of the last clinical-epidemiological studies showed an increase in the combination of diabetes mellitus and viral diseases. The combination of diabetes mellitus with chronic viral hepatitis B and C is of a paramount interest in view of the high frequency its manifestation. Taking into account the complex mechanisms of development of this combined pathology, the application of effective therapeutic methods that influence the main links of both pathogenesis of diabetes mellitus and chronic viral hepatitis, is required. From this aspect, a study of alpha-lipoic acid that has antioxidant, hepatoprotective, neuroprotective, and antiatherogenic properties, is of great interest. The aim of this research was a study of the dynamics of carbohydrate and lipid metabolism indicators, biochemical investigations of hepatic function and clinical manifestations of diabetic peripheral polyneuropathy in the presence of therapy with an alpha-lipoic acid preparation Dialipon («Farmak», Ukraine) in patients with diabetes mellitus with concomitant chronic viral hepatitis B and C.

Key words: diabetes mellitus, diabetic peripheral polyneuropathy, chronic viral hepatitis B and C, alpha-lipoic acid, Dialipon.

(Надійшла 31.05.2011)

ВПЛИВ НАВЧАННЯ САМОКОНТРОЛЮ НА СТАН ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ХВОРИХ З СУЛЬФАНІЛАМІДОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

С. М. Ткач*, Т. Л. Мілютіна

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

З метою вивчення впливу навчання самоконтролю на перебіг цукрового діабету ускладненого сульфаніламідорезистентністю, проведено спостереження за перебігом захворювання у 30 хворих на цукровий діабет 2 типу середньої тяжкості у стані декомпенсації до та після навчання. 20 осіб пройшли 5-денний курс навчання самоконтролю за стандартною міжнародною програмою навчання хворих на цукровий діабет та засвоїли структурований протокол оцінки показників глюкози крові за методикою «Accu-Chek 360° View» з використанням таблиць щоденників моніторингу глікемії з семиразовим визначенням глюкози три дні поспіль кожного місяця. Решта 10 осіб відмовилися від навчання. Після проходження навчання п'ятеро пацієнтів вибули з групи у зв'язку зі змінами в терапії (четверо з них погодилися приймати рекомендовану інсулінотерапію) і одна – внаслідок травматичного перелому. Проведений аналіз стану вуглеводного обміну показав, що у решти 14 хворих після навчання з використанням структурованого протоколу оцінки показників глікемії за методикою «Accu-Chek 360° View» через 2,5 місяці, на відміну від хворих без навчання, вірогідно знизився рівень глікозильованого гемоглобіну з $11,35 \pm 0,20$ % до $10,27 \pm 0,38$ % ($P < 0,05$), з подальшим зниженням через 5 місяців до $8,04 \pm 0,35$ % ($P < 0,01$). Таким чином, результати дослідження свідчать про позитивний вплив навчання самоконтролю з подальшим використанням структурованого протоколу оцінки показників глікемії за методикою «Accu-Chek 360° View» на вуглеводний обмін у хворих із сульфаніламідорезистентністю.

Ключові слова: цукровий діабет, навчання самоконтролю, сульфаніламідорезистентність.

Сульфаніламідорезистентність є тяжким ускладненням терапії цукрового діабету 2 типу, коли максимальні дози цуркознижувальних сульфаніламідних препаратів не компенсують цукрового діабету. Нерідко в цей період хвороби багато хворих відмовляються розпочати запропоноване лікарем єдине і останнє адекватне лікування інсуліном задля нормалізації порушень вуглеводного обміну. Така відмова призводить до довготривалої гіперглікемії, що стає підґрунтям формування у хворих тяжких ускладнень цукрового діабету.

Навчання хворих на цукровий діабет самоконтролю є невід'ємною частиною у загальному плані лікувальних засобів хворих на цукровий діабет [1]. Хворі, які володіють знаннями про цукровий діабет і активно використовують їх для самоконтролю перебігу хвороби та саморегуляції дієтотерапії та цукрознижувальних препаратів, мають кращі показники вуглеводного обміну – глікемії та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [2]. Хворі на цукровий діабет, які пройшли навчання самоконтролю, рідше потрапляють до стаціонарів у стані кетоацидозу [3]. Після навчання у хворих зменшується

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

необхідна для компенсації діабету доза інсуліну, а отже знижується і вартість лікування [4].

Однак досі залишаються невивченими можливості впливу навчання самоконтролю на стан хворих на цукровий діабет з сульфаніламідорезистентністю, коли вони відмовляються від запропонованого лікарем лікування інсуліном, необхідного для компенсації захворювання. Тому метою даного дослідження стало вивчення впливу навчання хворих на цукровий діабет самоконтролю та саморегуляції на вуглеводний обмін у хворих з сульфаніламідорезистентністю.

Матеріали і методи

Обстежено 30 хворих на цукровий діабет 2 типу середньої тяжкості, 22 жінки та 8 чоловіків, у віці від 44 до 73 років, з тривалістю хвороби від 1 до 10 років. Пацієнти знаходилися у стані декомпенсації цукрового діабету на тлі довготривалого лікування пероральними цукрознижувальними препаратами сульфанілсечовини (гліклазидом MR, глімепіридом, глібенкламідом) окремо або в комбінації з метформіном у максимальних дозах. До числа обстежених увійшли хворі, які відмовилися від інсулінотерапії, що була рекомендована для компенсації діабету у зв'язку з розвитком сульфаніламідорезистентності. Всім пацієнтам було запропоновано пройти курс навчання самоконтролю в кабінеті навчання хворих на цукровий діабет ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». 20 осіб, що погодилися пройти навчання, склали першу групу. Вони пройшли 5-денний курс навчання самоконтролю за стандартною міжнародною програмою навчання хворих на цукровий діабет та засвоїли структурований протокол оцінки рівня глюкози крові за методикою «Accu-Chek 360° View» з використанням таблиць щоденників моніторингу глюкози [5]. Згідно з цим протоколом, крім звичайних аналізів в окремі дні глікемії натще та постпрандіальної глікемії, хворими за допомогою глюкометра «Accu-Chek актив» проводилося семиразове визначення глікемії три дні поспіль кожного місяця, що полегшувало проведення інтерпретації зібраних показників і оперативного реагування на них самими хворими. Решта 10 осіб відмовилися від навчання і увійшли до другої групи. В усіх хворих з метою визначення стану глікемічного контролю визначали рівень глікозильованого гемоглобіну до та через 2,5 місяці від початку спостереження. Для оцінки віддалених результатів навчання у хворих першої групи визначали глікозильований гемоглобін через 5 місяців від початку спостереження.

Результати аналізу глікозильованого гемоглобіну були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Стьюдента і визначенням показника вірогідності різниці (P).

Результати і їх обговорення

Всі 30 обстежених хворих на початку спостереження мали клінічні ознаки декомпенсації цукрового діабету і скаржилися на довготривалу (протягом останніх 3-8 місяців) помірну сухість у роті, спрагу та поліурію. Ці симптоми не зникали у хворих після підвищення дози цукрознижувальних пероральних препаратів в останні місяці. Показники глікемії в усіх хворих були високими і досягали протягом доби 12-17 ммоль/л. Рівень глікозильованого гемоглобіну у хворих групи, яка у подальшому проходила програму структурованого навчання самоконтролю «Accu-Chek 360° View», на початку спостереження був значно вищим за нормальний, що дорівнює 4,3-5,9 %, і становив $11,58 \pm 0,33$ %. У групі, що не проходила навчання, глікозильований гемоглобін також був набагато вищим за норму, $11,35 \pm 0,62$ %, і суттєво не відрізнявся від показника попередньої групи ($P > 0,1$).

Після проходження програми навчання четверо хворих, які раніше відмовлялися від інсулінотерапії, запропованої лікарем з метою досягнення

компенсації цукрового діабету, погодилися на неї. Двоє інших пацієнтів також вибули з групи: одна – у зв'язку з травматичним переломом, другий – внаслідок самовільного зменшення дози цукрознижувального препарату.

Таблиця. Вплив програми структурованого навчання самоконтролю «Accu-Chek 360° View» на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на цукровий діабет 2 типу (M±m)

Група хворих	n	HbA1c (%)	
		на початку спостереження	через 2,5 міс спостереження
Хворі, які пройшли навчання	14	11,35±0,20	10,27±0,38 ^a
Хворі, які не проходили навчання	10	11,35±0,62	11,97±0,75

Примітка: ^a – P<0,05 в порівнянні з початковим рівнем.

Решта 14 пацієнтів групи, у яких після навчання проводилося спостереження протягом 5 місяців, відмітили поступове зменшення клінічних ознак декомпенсації цукрового діабету – сухості у роті, спраги та поліурії.

За даними індивідуальних вимірювань глюкози за допомогою глюкометрів показники глікемії зменшилися. Це підтверджувалося результатами визначення глікозильованого гемоглобіну через 2,5 місяці після навчання, рівень якого суттєво знизився (P<0,05) (таблиця). У групі хворих, які відмовилися від навчання позитивної динаміки глікозильованого гемоглобіну не відмічалось (P>0,1), що стало додатковою мотивацією для хворих щодо необхідності проходження навчання або початку інсулінотерапії. Більшість з них погодилися у подальшому з пропозиціями лікаря.

Визначення глікозильованого гемоглобіну через 5 місяців після проведення навчання показало подальше суттєве його зниження з 10,27±0,38 % до 8,04±0,35 % (P<0,01 у порівнянні з показником хворих, що був отриманий через 2,5 міс після навчання, та P<0,001 у порівнянні з показником до навчання).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про тривалий позитивний вплив навчання самоконтролю з вивченням та подальшим використанням структурованого протоколу оцінки глюкози крові за методикою «Accu-Chek 360° View» на вуглеводний обмін у хворих із сульфаніламідорезистентністю.

Позитивний вплив навчання і подальшого використання структурованого протоколу «Accu-Chek 360° View» може бути, на наш погляд, обумовлений підвищенням мотивації дотримання дієтотерапії та рухової активності на підставі отриманих знань та результатів ретельних аналізів глікемії, які зрозуміло для хворого доводять значення впливу різних складових дієтичного харчування, фізичних навантажень, стресу та відпочинку на показники глікемії. Все це свідчить про залежність показників глікемії пацієнта від його поведінки та звичок, підкреслює можливості самостійного впливу на стан власного здоров'я, залучаючи хворого до управління цукровим діабетом і до зміни стилю життя, при якому покращується перебіг захворювання та знижується вірогідність розвитку його гострих та хронічних ускладнень.

Висновок

У хворих з декомпенсованим цукровим діабетом 2 типу з сульфаніламідорезистентністю курс навчання самоконтролю з вивченням та подальшим використанням структурованого протоколу оцінки глікемії за методикою «Accu-Chek 360° View» позитивно впливає на вуглеводний обмін і має довготривалу дію.

Література

1. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / за ред. М. Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM доктор ендокринолог». К.: ТОВ «ГІРА Здоров'я України», 2005. 312 с.
2. Sun Z. L., Liu L. L., Xie B. et al. An integrated hospital-community diabetes education network based on self-management school and Telecom // *Diabetologia*. 2010, 53, Suppl., S 109.
3. Kahal H., Ng J. D., Mellor D. M. et al. The effects of a structured educational programme (DAFNE) for individuals with type 1 diabetes on DKA admissions // *Diabetologia*. 2010, 53, Suppl., S 108.
4. Leelarathna L., Ward C., Finucane F. et al. Rapid reductions in insulin requirements in patients with type 1 diabetes participating in the DAFNE (Dose Adjustment for Normal Eating) structured education programme // *Diabetologia*. 2010, 53, Suppl., S 410.
5. Polonsky W., Fisher I., Schikman C. et al. Structured blood glucose monitoring intervention leads to significant glycaemic improvement in poorly controlled non-insulin treated type 2 diabetes: results from the STeP study // *Diabetologia*. 2010, 53, Suppl., S 417.

Влияние обучения самоконтролю на состояние сахарного диабета у больных с сульфаниламидорезистентностью

С. Н. Ткач, Т. Л. Милютин

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

С целью изучения влияния обучения самоконтролю на течение сахарного диабета, осложненного сульфаниламидорезистентностью, проведено наблюдение за течением заболевания у 30 больных сахарным диабетом 2 типа средней тяжести в состоянии декомпенсации до и после обучения. 20 лиц прошли 5-дневный курс обучения самоконтролю по стандартной международной программе обучения больных сахарным диабетом и освоили структурированный протокол оценки показателей глюкозы в крови по методике «Accu-Chek 360° View» с использованием таблиц дневников мониторинга гликемии с ежемесячным семиразовым определением глюкозы крови три дня подряд. Остальные 10 больных отказались от обучения. После прохождения обучения пятеро пациентов выбыли из группы в связи с изменениями в терапии (четверо из них согласились принимать рекомендованную инсулинотерапию) и одна – вследствие травматического перелома. Проведенный анализ состояния углеводного обмена показал, что у больных после обучения с использованием структурированного протокола оценки показателей гликемии по методике «Accu-Chek 360° View» через 2,5 месяца, в отличие от больных без обучения, достоверно снизился уровень гликозилированного гемоглобина с $11,35 \pm 0,20\%$ до $10,27 \pm 0,38\%$ ($P < 0,05$), с дальнейшим снижением через 5 месяцев до $8,04 \pm 0,35\%$ ($P < 0,01$). Таким образом, результаты исследования указывают на положительное влияние обучения самоконтролю с дальнейшим использованием структурированного протокола оценки показателей гликемии по методике «Accu-Chek 360° View» на углеводный обмен у больных с сульфаниламидорезистентностью.

Ключевые слова: сахарный диабет, обучение самоконтролю, сульфаниламидорезистентность.

Impact of self-management education on diabetes mellitus status in patients with sulfonylurea failure

S. M. Tkach, T. L. Milyutina

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

In order to study the impact of self-management education on the course of diabetes mellitus complicated with sulfonylurea failure, a follow-up of disease course of 30 patients with a moderate stage of type 2 diabetes mellitus with a poor glycemic control has been conducted before and after training. 20 subjects have received a 5-day course of self-management education according to an international training programme for diabetes patients and assimilated a structured protocol for assessment of blood glucose according to «Accu-Chek 360° View» method using tables from diaries of glycemia monitoring with a 7-fold monthly blood glucose testing within three consecutive days. The remaining 10 patients have refused training. After training, five patients fell out from the group due to changes of therapy (four agreed to receive recommended insulin therapy), and one patient due to a traumatic fracture. An analysis of carbohydrate metabolism indices has shown that in patients after training with a structured protocol for assessment of glycemia indices according to «Accu-Chek 360° View», in 2.5 months – in contrast to patients without training – the level of glycated haemoglobin had reliably decreased from 11.35 ± 0.20 % to 10.27 ± 0.38 % ($P < 0.05$), followed by a further decrease after 5 months to 8.04 ± 0.35 % ($P < 0.01$). Thus, the results of this study suggest a positive impact of self-management education followed by the use of a structured protocol for assessment of glycemia indices according to «Accu-Chek 360° View» method, on carbohydrate metabolism in patients with sulfonylurea failure.

Key words: diabetes mellitus, self-management education, sulfonylurea failure.

(Надійшла 10.03.2011)

ТЕСТИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НАНОКОМПОЗИТНОГО КОМПЛЕКСА РЕКОМБИНАНТНОГО ЦИТОКИНОПОДОБНОГО ПОЛИПЕПТИДА ЕМАР-II НА КСЕНОТРАНСПЛАНТАТАХ АНДРОГЕНЗАВИСИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Л. В. Чайковская¹, Л. И. Полякова, О. В. Сачинская,
Л. А. Бабенко*, А. И. Корнелюк*, А. Г. Резников

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина;

* Государственное учреждение «Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины», г. Киев, 03143, Украина

В работе представлены результаты сравнения противоопухолевой активности нового нанокompозитного комплекса цитокиноподобного рекомбинантного полипептида, активирующего эндотелий и моноциты (ЕМАР-II), с декстраном-70 и монокомпонентного рекомбинантного ЕМАР-II на модели ксенотрансплантатов андрогензависимого рака предстательной железы человека у самцов мышей. Андрогензависимый фенотип опухолей подтвержден задержкой роста ксенотрансплантатов у кастрированных мышей. Оба препарата в равной степени тормозили рост ксенотрансплантатов и вызывали в них деструктивные изменения. Преимуществом нанокompозитного комплекса является более высокая стабильность структуры ЕМАР-II.

Ключевые слова: ЕМАР-II, нанокompозиты, рак предстательной железы, ксенотрансплантаты, мыши.

Рак предстательной железы является одной из наиболее часто встречающихся форм гормонозависимых опухолей. В 80 % клинических случаев его рост поддерживается андрогенами, что объясняет высокую эффективность кастрации или антиандрогенной терапии. Однако в процессе лечения, как известно, развивается гормональная резистентность опухоли, что приводит к рецидивированию опухолевого роста и вынуждает применять средства химиотерапии. Поэтому одной из актуальных задач медицины является поиск альтернативных методов лечения данной патологии.

В последние годы рекомбинантные белки все шире применяются для лечения онкологических заболеваний [1]. Как показали экспериментальные исследования, одним из потенциальных препаратов для терапии рака различной локализации является рекомбинантный полипептид ЕМАР-II (Endothelial Monocyte-Activating Polypeptide-II) [2-5]. Этот белок проявляет цитокиноподобную активность, что повышает интерес исследователей к его изучению [6, 7].

ЕМАР-II представляет собой С-концевой домен белка-кофактора р43-компонента высокомолекулярного комплекса аминоксил-тРНК-синтетаза и име-

¹ Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна.

ющего высокую степень гомологии с некаталитическим С-доменом тирозил-тРНК-синтетазы. ЕМАР-II был впервые выделен из надосадочной фракции клеток мышинной фибросаркомы, индуцированной метилхолантреном А [6]. Свое название он получил благодаря способности стимулировать миграцию эндотелиоцитов и активность моноцитов. Свойства ЕМАР-II ингибировать в определенных дозах неангиогенез и стимулировать апоптоз раковых клеток послужило основанием для исследования вопроса о том, может ли он быть использован в качестве противоопухолевого лекарственного средства. Эта идея вполне соответствует современным направлениям таргетной противоопухолевой терапии.

Ранее нами была обнаружена способность ЕМАР-II, полученного методами генноинженерной биотехнологии в Институте молекулярной биологии и генетики НАН Украины, ингибировать рост ксенотрансплантатов аденокарциномы простаты человека, трансплантированных мышам [8, 9]. При этом был использован водный раствор вещества, то есть оптимально усваиваемая лекарственная форма [10, 11]. С целью повышения стабильности белковых препаратов применяют их лиофилизацию и создают комплексы с другими веществами. В данной статье мы сообщаем о результатах тестирования противоопухолевой активности нанокомпозитного лиофилизированного комплекса рекомбинантного ЕМАР-II на ксенографтах андрогензависимого рака предстательной железы человека в сравнении с монокомпонентным рекомбинантным ЕМАР-II.

Материалы и методы

Биотехнология получения рекомбинантного ЕМАР-II

Технология получения субстанции рекомбинантного ЕМАР-II основана на его микробиологическом синтезе рекомбинантным штаммом *Escherichia coli* путем клонирования фрагмента ДНК, кодирующего зрелую форму ЕМАР-II человека, в плазмиде рЕТ30а. Присутствие вставки ДНК в плазмиде подтверждено рестрикционным картированием и анализом нуклеотидной последовательности. Полученная конструкция трансфицирована в штамм BL21(DE3) кишечной палочки (*E. coli*). После четырехчасовой индукции экспрессии рекомбинантного белка в присутствии 1 ммоль/л изопропилтиогалактопиранозиды бактериальная масса была отделена центрифугированием и подвергнута ультразвуковой обработке с целью деструкции клеток в буфере, содержащем 0,1 ммоль/л фенилметилсульфонилфторида. Полномерный рекомбинантный белок ЕМАР-II_n (211 аминокислотных остатков) очищен при помощи металл-хелатирующей колоночной хроматографии на агарозе Ni-NTA («Qiagen»), элюирован имидазолом (60 ммоль/л) в 50 ммоль/л калий-фосфатном буфере (рН 8,0), содержащем 0,5 моль/л NaCl и 0,05 % Твина-20, и идентифицирован согласно данным гель-электрофореза по молекулярной массе (23173 Да) и другим параметрам. Изоэлектрическая точка (pI) белка составляет 6,19, коэффициент поглощения на длине волны 280 нм равен $8730 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$ (0,377 мг/мл). Зрелая форма белка ЕМАР-II (169 аминокислотных остатков) с мол. массой 18535 Да и чистотой 98 % получена специфическим расщеплением ЕМАР-II_n энтерокиназой и идентифицирована по результатам электрофоретического анализа. pI ЕМАР-II составляет 6,36, коэффициент поглощения равен $8730 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$ (0,471 мг/мл) при длине волны 280 нм [12].

Для обеспечения более высокой стабильности ЕМАР-II и возможности его длительного хранения без потери биологической активности препарат белка изготавливали в виде нанокомпозитного лиофилизированного комплекса с декстраном-70. Рекомбинантный ЕМАР-II разводили буфером (50 ммоль/л натрий-фосфатный буфер, рН 8,0; 150 ммоль/л NaCl, 1,5% декстрана-70) до конечной концентрации 0,1 мг/мл. По 1 мл раствора рекомбинантного белка вносили в ампулы, соблюдая стерильность, растворы замораживали при -80°C и лиофилизировали. Получали сухой препарат

белого цвета, пластинчатой структуры, с размером пластин до 3 мм. Лиофилизат легко растворим в воде. Чистоту препарата и наличие в нем целевого белка ЕМАР-II определяли методом гель-электрофореза в денатурирующих условиях.

Тестирование противоопухолевой активности ЕМАР-II

Образцы тканей патогистологически верифицированного рака (аденокарциномы) предстательной железы взяты для экспериментальных исследований у трех больных (по предварительно полученному информированному письменному согласию) во время плановой радикальной простатэктомии (операции выполнены в Киевском городском клиническом онкологическом центре). Средний возраст пациентов – 66 лет. Больные не получали неoadъювантную терапию. Все опухоли относились к умеренно дифференцированным (6 баллов по шкале Глиссона).

Образцы резецированной ткани доставляли в лабораторию в охлажденной среде MEM («Serva», США), содержащей солевую смесь Хенкса и буфер НЕРЕС. Опухолевую ткань рассекали на кусочки массой около 1 мг и трансплантировали под капсулу одной из почек самцов мышей (по 2 ксеногрфта). Исследование противоопухолевой активности нанокompозитного лиофилизированного комплекса рекомбинантного ЕМАР-II и монокомпонентного рекомбинантного ЕМАР-II в растворе проводили на самцах мышей линии СВА (масса тела 20-22 г) нефросубкапсулярным методом [13, 14], с соблюдением биоэтических требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986).

В каждой серии экспериментов использовали образцы малигнизированных тканей от одного прооперированного пациента. Всего проведено три серии экспериментов на мышах с ксенотрансплантатами, каждая из которых включала четыре экспериментальные группы: 1) контроль (введение растворителя ЕМАР-II – изотонического раствора NaCl); 2) мыши, кастрированные перед трансплантацией опухоли (с целью проверки чувствительности опухоли к эндогенным андрогенам), которым вводили изотонический раствор NaCl; 3) кастрированные мыши, которым вводили свежеприготовленный раствор монокомпонентного ЕМАР-II; 4) кастрированные мыши, которым вводили свежеприготовленный из лиофилизата водного раствора нанокompозитный комплекс ЕМАР-II. Кастрацию мышей и трансплантацию им опухолей выполняли под хлоралгидратным наркозом.

Растворитель (0,2 мл) или растворы сравниваемых препаратов ЕМАР-II (в дозе 10 мкг/кг массы тела, подкожно в объеме 0,2 мл) начинали вводить мышам после трехдневного периода свободного роста ксенотрансплантатов и продолжали в течение последующих 3 дней. Через 24 ч после последней инъекции мышей умерщвляли диэтиловым эфиром. Вылущенные трансплантаты взвешивали на торсионных весах, фиксировали в 4 % растворе параформальдегида на фосфатном буфере (0,01 моль/л, pH 7,4), заливали в парафин и готовили серийные срезы толщиной 5 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и реактивом Шиффа, и исследовали при помощи световой микроскопии.

Противоопухолевый эффект препаратов ЕМАР-II или кастрации оценивали по степени торможения роста ксенотрансплантатов, сравнивая величины прироста их массы в экспериментальной и контрольной группах, а также по гистологическим признакам. Достоверность разницы ($P < 0,05$) оценивали по критерию t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Исследование противоопухолевой активности различных препаратов на иммунокомпетентных мышах в условиях нефросубкапсулярного теста используется довольно широко. Не все опухоли растут в таких условиях [15]. Гистологический анализ контрольных ксенотрансплантатов показал, что фрагменты аденокарциномы предстательной железы в таких условиях жизнеспособны. Сравнение гистологического строения подготовленных для

подсадки под капсулу почки фрагментов опухоли и ксенотрансплантатов контрольной группы в конце эксперимента свидетельствует о пролиферации злокачественного эпителия.

Контрольная группа включала 20 ксенотрансплантатов опухолей. У 55 % из них наблюдался существенный прирост массы (свыше 50 % по сравнению с исходной массой). Средний прирост массы контрольных опухолей после шестидневного периода наблюдения составлял 77,5 % (табл.). Колебания прироста массы обусловлены многими причинами, в первую очередь, неоднородностью строения ксенотрансплантатов. Хотя для подсадки отбирались одинаковые кусочки опухоли массой 1 мг, они содержали разное количество эпителиальных образований, содержащих веретеновидные клетки с овальными ядрами и имеющих вид тяжей, клеточных скоплений фиброзного или ацинарного строения, иногда в них имелись крупные ациноподобные полости. Стромальная часть ксенотрансплантатов также была различной – от рыхлой до плотной волокнистой. Ближе к периферической части ксенотрансплантата эпителиальные клетки, как правило, образовывали плотные многослойные скопления. В центральной части, особенно среди плотной волокнистой стромы, эпителиальные клетки располагались более рыхло, в таких участках их рост мог быть замедленным. Необходимо отметить, что лучше сохранялись опухолевые клетки, располагающиеся по периферии, особенно в том случае, когда строма уплотнена. В периферической части ксенотрансплантата наблюдалось образование капилляров. В центральных участках ксенотрансплантатов с плотной волокнистой стромой иногда отмечали фрагментацию фибриллярного материала, что свидетельствует о некротических преобразованиях.

Результаты наших исследований согласуются с данными литературы о неравномерности прироста массы контрольных ксенотрансплантатов, которая характерна и для других исследуемых опухолей, в частности, рака молочной железы, рака желудка, меланомы и др. [16-18].

Изменение массы ксенотрансплантатов в группе кастрированных мышей по сравнению с исходной массой статистически недостоверно ($P > 0,05$), то есть фактически отсутствует (табл.). Прирост массы ксенотрансплантатов менее чем на 50 % по отношению к исходной наблюдался в 89 % случаев, из них в 55 % наблюдений отмечено резкое снижение роста опухоли, свидетельствующее о принадлежности их к андрогензависимому фенотипу.

При исследовании противоопухолевой активности монокомпонентного ЕМАР-II и раствора, приготовленного из лиофилизированного нанокомпо-

Таблица. Влияние препаратов ЕМАР-II (10 мкг/кг) на прирост массы (M+m) ксенотрансплантатов аденокарциномы простаты человека, пересаженных под капсулу почки мышей линии СВА

Группа животных	Число ксенографтов	Масса опухоли, мг		Прирост массы, %	% от контроля
		исходная	конечная		
Контроль		1,02±0,01	1,81±0,16 ^б	77,5	100
Кастрация	18	1,07±0,01	1,23±0,12 ^а	15,0	20,3
ЕМАР-II, монокомпонентный раствор	12	1,02±0,01	1,25±0,11 ^а	22,5	29,1
ЕМАР-II, наноконкомпозитный комплекс	18	1,02±0,01	1,20±0,06 ^а	17,7	22,8

Примечание: ^а – достоверность различий параметров по отношению к контролю, ^б – достоверность различий параметров по отношению к исходной массе ($P < 0,05$).

зитного комплекса, установлено практически одинаковое торможение роста опухоли – 70,9 % и 77,2 % (рис. 1). В 58 % ксенотрансплантатов под воздействием монокомпонентного полипептида наблюдался регресс опухоли (прирост массы варьировал от $-0,35$ мг до $+0,20$ мг). Аналогичная ситуация наблюдалась и в группе, получавшей раствор ЕМАР-II, приготовленный из лиофилизата: в 67 % случаев масса опухоли не увеличивалась (прирост массы ксенотрансплантатов колебался от $-0,25$ мг до $+0,20$ мг).

Гистологические исследования показали, что под влиянием ЕМАР-II в дозе 10 мкг/кг, применяемого в виде монокомпонентного раствора или нанокомпозитного комплекса, наблюдаются выраженные деструктивные изменения (рис. 2). В сравнении с контролем, в ксенотрансплантатах возрастало число эпителиальных клеток с гиперхромными ядрами и уплотненной цитоплазмой.

Необходимо отметить, что часть клеток сохраняла нормальное строение. В одном из ксенотрансплантатов в тяже эпителиальных клеток обнаружен митоз.

В целом, прослеживался такой же характер сохранности эпителия, как и в контрольной группе – в центральной части ксенотрансплантатов с плотной волокнистой стромой в ацинусоподобных полостях он был более рыхлый, в краевой зоне эпителиальные клетки располагались более плотно, но в отличие от контроля, значительная часть клеток имела гиперхромные ядра. Среди эпителиальных клеток и в полостях находили лейкоциты.

Ввиду отсутствия статистической разницы между данными опытных групп эффекты обоих препаратов ЕМАР-II можно считать идентичными. Они были близки к посткастрационным изменениям, их можно охарактеризовать как почти полную остановку опухолевого роста. Преимуществом нанокомпозитной лиофилизированной формы ЕМАР-II является присутствие декстрана-70 в качестве стабилизатора пространственной структуры белка.

Выраженную противоопухолевую активность ЕМАР-II отмечали и другие исследователи в опытах на животных при экспериментальной терапии меланомы [19], саркомы [20], глиомы [21], рака желудка [5] и некоторых других злокачественных новообразований. Авторы связывают эту реакцию с антиангиогенной активностью препарата [22-25]. Однако в краткосрочных экспериментах

на ксенотрансплантатах этот механизм нельзя принимать во внимание ввиду отсутствия кровоснабжения опухоли.

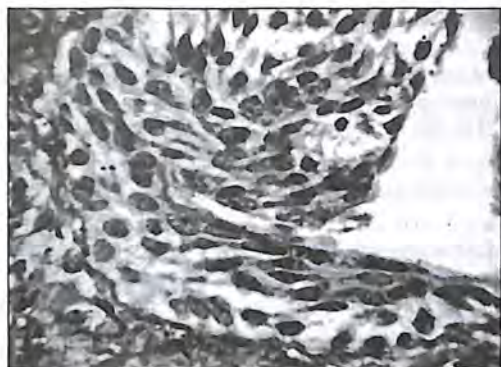
Ведущими механизмами действия ЕМАР-II на опухолевые клетки простаты человека в условиях нефросубкапсулярного теста, как было показано нами ранее, является воспалительный ответ опухолевой ткани и стимуляция апоптоза опухолевых клеток, которая подтверждена данными гистологического (конденсация хроматина и просветление ядер, появление апоптотных телец) и гистохимического исследований, в частности, изучения фрагментации ДНК методом TUNEL [9].

Приведенные данные могут представлять практичес-

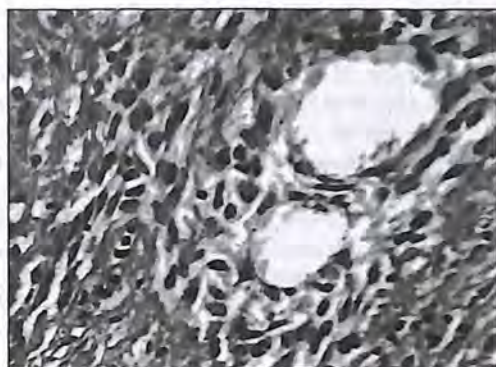


Рис. 1. Влияние нанокомпозитного и монокомпонентного препаратов ЕМАР-II (10 мкг/кг) и кастрации на прирост массы ксенотрансплантатов аденокарциномы простаты человека у мышей.

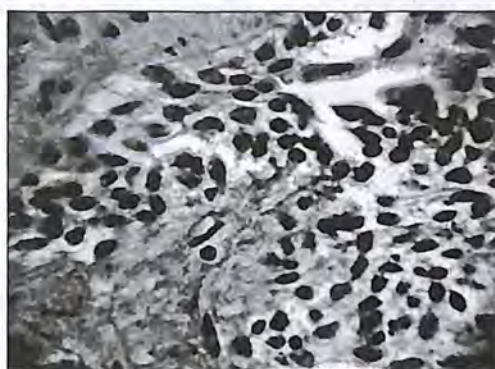
Примечание: результаты приведены в процентах по отношению к контролю.



А



Б



В

Рис. 2. Изменение строения ксенотрансплантатов аденокарциномы простаты при воздействии ЕМАР-II в дозе 10 мкг/кг: А – контроль, Б – ЕМАР-II, нанокomпозитный комплекс, В – ЕМАР-II, монокомпонентный раствор. Гематоксилин – Шифф, $\times 400$.

кую ценность в связи с распространенностью рака предстательной железы. Как показали наши исследования, ЕМАР-II может быть использован в микродозах в форме растворов или в виде лиофилизата. Исходя из полученных результатов, оба исследованных препарата могут быть рекомендованы для клинической апробации при лечении рака простаты, причем нанокomпозитный комплекс является более предпочтительным.

Вывод

Цитокиноподобный полипептид ЕМАР-II, применяемый как в виде новой стабильной нанокomпозитной лиофилизированной формы, так и в монокомпонентном растворе, проявляет равновыраженную противоопухолевую активность в отношении роста ксенотрансплантатов аденокарциномы простаты человека у мышей.

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта 114/07-Н программы «Наноструктурные системы, наноматериалы, нанотехнологии» и гранта 34/11 целевой комплексной междисциплинарной программы НАН Украины «Фундаментальные основы молекулярных и клеточных биотехнологий».

Авторы выражают благодарность к.м.н. В. Н. Григоренко за предоставление образцов ткани для исследований.

Литература

1. Harada H., Kizaka-Kondoh S., Hiraoka M. Antitumor protein therapy: application of the protein transduction domain to the development of a protein drug for cancer treatment // *Breast Cancer*. 2006, 13, N 1, 16-26.
2. Van Horssen R., Eggermont A. M., ten Hagen T. L. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II and its functions in (patho)physiological processes // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006, 17, N 5, 339-348.
3. Kao J., Ryan J., Brett G. et al. Endothelial monocyte-activating polypeptide II. A novel tumour-derived polypeptide that activates host-response mechanisms // *J. Biol. Chem*. 1992, 267, 20239-20247.
4. Lee Y. S., Han J. M., Kang T. et al. Antitumour activity of the novel human cytokine AIMP1 in *in vivo* tumour model // *Mol. Cells*. 2006, 21, 213-217.
5. Youssef M. M., Symonds P., Ellis I. O., Murray J. C. EMAP-II-dependent lymphocyte killing is associated with hypoxia in colorectal cancer // *Br. J. Cancer*. 2006, 95, N 6, 735-743.
6. Schwarz M. A., Kandel J., Brett J. et al. Endothelial-monocyte activating polypeptide II. A novel antitumour cytokine that suppresses primary and metastatic tumour growth and induces apoptosis in growing endothelial cells // *J. Exp. Med*. 1999, 190, 341-354.
7. Резников А. Г., Корнелюк А. И. Аминоацил-тРНК-синтетазы: новая перспектива иммуномодуляции, регенерации и противоопухолевой терапии // *Вісн. фармакол. та фармації*. 2008, № 9, 2-9.
8. Reznikov A. G., Chaykovskaya L. V., Polyakova L. I., Kornelyuk A. I. Antitumor effect of endothelial monocyte-activating polypeptide-II on human prostate adenocarcinoma in mouse xenograft model // *Exper. Oncol*. 2007, 29, 267-271.
9. Возианов А., Резников А., Корнелюк А., Романенко А., Чайковская Л., Полякова Л., Григоренко В. Влияние препаратов рекомбинантного белка ЕМАР-II на рост, гистологические и гистохимические характеристики гетеротрансплантатов рака простаты человека // *Журн. АМН України*. 2008, 14, № 4, 719-729.
10. Фиалков Ю. Я. Растворитель как средство управления химическим процессом. Л.: Химия, 1990. 283 с.
11. Краснюк И. И., Валевко С. А., Михайлова Г. В. Фармацевтическая технология: Уч. для студентов высших учебных заведений. М.: Изд. центр Академия, 2006. 592 с.
12. Дубровский А. Л., Браун Дж., Корнелюк А. И. и др. Бактериальная экспрессия полноразмерных и усеченных форм цитокина ЕМАР-2 и цитокиноподобного домена тирозил-тРНК-синтетазы млекопитающих // *Биополимеры и клетка*. 2000, 16, № 3, 229-235.
13. Bogden A. E., Cobb W. R., Lepage D. J. et al. Chemotherapy responsiveness of human tumours as first transplant generation in the normal mouse: six-day subrenal capsule assay // *Cancer*. 1981, 48, 10-20.
14. Griffin T. W., Bogden A. E., Reich S. D. et al. Initial clinical trials of the subrenal capsule assay as a prediction of tumor response to chemotherapy // *Cancer*. 1983, 52, N 5, 2185- 2192.
15. Cunninham D., Jack A., McMurdo D. F. S. et al. The 6 day subrenal capsule assay is of no value with primary surgical explants from gastric cancer // *Br. J. Cancer*. 1986, 54, 519-523.
16. Sausville E. A., Burger A. M. Contributions of human tumor xenografts to anticancer drug development // *Cancer Res*. 2006, 66, 3351-3354.
17. Lopez-Barcons L. A. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: are heterotransplants a better experimental model? // *Asian J. Androl*. 2010, 12, N 3, 308-314.
18. Aamdal S., Fodstad O., Pihl A. The six-day subrenal assay (SRCA) for testing the response of human tumours to anticancer agents. Validity and usefulness in cancer research and treatment // *Ann. Chir. Gynaecol. Suppl*. 1985, 199, 51-59.

19. Clarijs R., Schalkwijk L., Ruiter D. J., de Waal R. M. EMAP-II expression is associated with macrophage accumulation in primary uveal melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003, 44, N 5, 1801-1806.
20. Lans T. E., ten Hagen T. L., van Horssen R. et al. Improved antitumor response to isolated limb perfusion with tumor necrosis factor after upregulation of endothelial monocyte-activating polypeptide II in soft tissue sarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2002, 9, N 8, 812-819.
21. Schwarz R. E., Awasthi N., Konduri S. et al. EMAP II-based antiangiogenic-antiendothelial in vivo combination therapy of pancreatic cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2010, 17, N 5, 1442-52.
22. Berger A. C., Alexander H. R., Tang G. et al. Endothelial monocyte activating polypeptide II induces endothelial cell apoptosis and may inhibit tumor angiogenesis // *Microvasc. Res.* 2000, 60, N 1, 70-80.
23. Crippa L., Gasparri A., Sacchi A. et al. Synergistic damage of tumor vessels with ultra low-dose endothelial-monocyte activating polypeptide-II and neovasculature-targeted tumor necrosis factor-alpha // *Cancer Res.* 2008, 68, N 4, 1154-1161.
24. Awasthi N., Schwarz M. A., Verma V. et al. Endothelial monocyte activating polypeptide II interferes with VEGF-induced proangiogenic signaling // *Lab. Invest.* 2009, 89, N 1, 38-46.
25. Kayton M. L., Libutti S. K. Endothelial monocyte activating polypeptide II (EMAP II) enhances the effect of TNF on tumor-associated vasculature // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2001, 2, N 1, 136-138.

Тестування протипухлинної активності нанокмпозитного комплексу рекомбінантного цитокіноподібного поліпептиду ЕМАР-II на ксенотрансплантах андрогензалежного раку передміхурової залози людини

Л. В. Чайковська, Л. І. Полякова, О. В. Сачинська,
Л. А. Бабенко*, О. І. Корнелюк*, О. Г. Резніков

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна;

* ДУ «Інститут молекулярної біології та генетики НАН України»,
м. Київ, 03143, Україна

У роботі наведено результати порівняння протипухлинної активності нового нанокмпозитного комплексу цитокіноподібного рекомбінантного поліпептида, активуючого ендотелій та моноцити (ЕМАР-II), з декстраном-70 і монокомпонентного рекомбінантного ЕМАР-II на моделі ксенотрансплантації андрогензалежного раку передміхурової залози людини самцям мишей. Андрогензалежний фенотип пухлин підтверджено затримкою росту ксенотрансплантатів у кастрованих мишей. Обидва препарати рівною мірою гальмували ріст ксенотрансплантатів і викликали в них деструктивні зміни. Перевагою нанокмпозитного комплексу є вища стабільність структури ЕМАР-II.

Ключові слова: ЕМАР-II, нанокмпозити, рак передміхурової залози, ксенотрансплантати, миші.

Testing of antitumor activities of a nanocomposite complex of recombinant cytokine-like polypeptide EMAP-II in xenografts of androgen-dependent human prostate cancer

L. V. Chaykovskaya, L. I. Polyakova, O.V. Sachynska,
L. A. Babenko*, A. I. Kornelyuk*, A. G. Reznikov

*State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
Nate Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine;*

** State Institution «Institute of Molecular Biology and Genetics,
Nat. Acad. Sci. of Ukraine», Kyiv, 03143, Ukraine*

A comparative study of antitumoral activity of a novel nanocomposite complex consisting of the cytokine-like recombinant endothelium-monocyte activating polypeptide (EMAP-II) and dextran-70, with a monocomponent recombinant EMAP-II was carried out in androgen-dependent human prostate cancer xenograft mouse model. Androgen-dependent phenotype of the tumors was verified by inhibition of the xenograft growth in castrated mice. Both preparations exhibited an equal inhibition of the growth of xenografts and caused destructive changes in these. The advantage of the nanocomposite complex is a higher stability of the EMAP-II structure.

Key words: EMAP-II, nanocomposite, prostate cancer, xenograft, mouse.

(Надійшла 3.10.2011)

ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ТА МОРФОЛОГІЧНИЙ РОЗВИТОК НЕОНАТАЛЬНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТАТЕВОЗРІЛИМ ТВАРИНАМ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ДВОХСТОРОННЬОЮ ОВАРІЕКТОМІЄЮ

В. В. Кірошка, Ю. О. Тищенко, Т. П. Бондаренко

Державна установа «Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України», м. Харків, 61015, Україна

Вивчено роль стадії гістогенезу неонатальної оваріальної тканини для ендокринної функції та морфодинаміки її розвитку в умовах гетеротопічної трансплантації кастрованим тваринам-реципієнтам. Показано, що ріст, розвиток та стероїдогенна функція неонатальної оваріальної тканини в умовах гетеротопічної трансплантації визначаються стадією її гістогенезу. Встановлено, що при трансплантації неонатальних яєчників 1-ї доби постнатального розвитку ендокринна функція відмічається тільки на ранніх етапах після трансплантації (30 діб) та спостерігається її атиповий морфологічний розвиток. При трансплантації неонатальної оваріальної тканини 3-х і 10-х діб постнатального розвитку відбувається відновлення гормонального статусу тварин-реципієнтів на тривалих термінах спостереження (60 днів), а також її ріст і розвиток до статевозрілої стадії.

Ключові слова: неонатальні яєчники, стероїдогенез, оваріектомія, трансплантація, фолікул.

Актуальною задачею клінічної ендокринології є відновлення ендокринної та репродуктивної функцій у жінок після хіміо- та радіотерапії при лікуванні злоякісних захворювань. Однією з основних стратегій збереження фертильності є трансплантація оваріальної тканини: ортотопічна, що призводить до природної вагітності, чи гетеротопічна з подальшим екстракорпоральним заплідненням [1-3]. Крім цього, метод трансплантації оваріальної тканини використовується для корекції гормональної недостатності за таких патологій, як передчасний початок менопаузи, виявлений в препубертатному періоді синдром Шерешевського-Тернера та необхідність оваріектомії (тобто хірургічна менопауза) [4].

В даний час особлива увага приділяється можливості використання фетальної оваріальної тканини, що містить максимальну кількість примордіальних фолікулів [5, 6]. Проте в літературі існують суперечливі дані про розвиток фетальної оваріальної тканини в організмі статевозрілого реципієнта за умов гетеротопічної трансплантації, оскільки гістогенез оваріальної тканини завершується в постнатальний період. Також залишаються відкритими питання про значення стадії гістогенезу оваріальної тканини для динаміки її стероїдогенної функції та фолікулогенезу за умов тривалої трансплантації статевозрілим тваринам.

У зв'язку з вищевикладеним, метою даної роботи було визначити роль стадії гістогенезу неонатальної оваріальної тканини для морфодинаміки її розвитку за умов гетеротопічної трансплантації кастрованим тваринам-реципієнтам.

Матеріали та методи

Для проведення експериментальної роботи використано 60 самиць щурів лінії Вістар віком 3 місяці і масою тіла 120-165 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію ІПКіК НАН України.

Утримання та використання лабораторних тварин відповідало положенням Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою (Страсбург, 1986) і загальноприйнятим нормам біоетики [7].

Тварини були розділені на наступні групи по 6 тварин в кожній: група 1 – тварини після алотрансплантації неонатальних яєчників 1-ї доби постнатального розвитку, група 2 – тварини після алотрансплантації неонатальних яєчників 3-ї доби постнатального розвитку, група 3 – тварини після алотрансплантації неонатальних яєчників 10-ї доби постнатального розвитку. Контролем для експериментальних груп слугували інтактні тварини (К1) і самиці з двосторонньою оваріектомією (К2).

Операції тваринам проводили в стерильних умовах під комбінованим наркозом (0,1 мг кетаміну, 0,25 мг ксилазину на 100 г маси тіла), який вводили внутрішньочеревно. Неонатальні яєчники виділяли у щуренят на 1-у, 3-ю та 10-у добу після народження під мікроскопом МБС-10 з холодним освітленням операційного поля. Після двосторонньої оваріектомії тваринам усіх експериментальних груп здійснювали трансплантацію неонатальних яєчників (масою 5-10 мг) під капсулу лівої нирки. Час проведення оваріектомії з наступною трансплантацією становив загалом 20 хв. Для дослідження ендокринної функції та морфології трансплантатів оваріальної тканини на 10-й, 30-й та 60-й день здійснювали евтаназію тварин ефірним наркозом. Кров для визначення рівня статевих гормонів отримували за допомогою внутрішньосерцевої пункції і центрифугували при 3000g впродовж 20 хв. Вміст естрадіолу, прогестерону і тестостерону в плазмі крові тварин-реципієнтів визначали радіоімунологічним методом з використанням наборів «РИА-ЕСТРАДИОЛ-СТ», «РИА-ПРОГЕСТЕРОН-СТ», «РИА-ТЕСТОСТЕРОН-СТ» (ІБОХ, Білорусь). Для порівняльного аналізу морфології неонатальних яєчників 1-ї, 3-ї та 10-ї доби розвитку виготовляли напівтонкі зрізи (0,5 мкм) [9], фарбували метиленовим синім і толуїдиновим синім та аналізували.

Для морфологічних досліджень виділяли нирку з трансплантатом, фіксували їх у 10 % розчині нейтрального формаліну протягом 48 год, проводили дегідратацію і заливали в парафін. Готували серійні зрізи всього трансплантату. Кожний третій зріз фарбували гематоксиліном-еозином за стандартною методикою [8]. Дослідження гістологічних препаратів здійснювали за допомогою світлового мікроскопу при збільшенні об'єктива $\times 20$ і $\times 40$. Мікрофотозйомку здійснювали за допомогою мікроскопа «Carl Zeiss Axio Observer Z1» і пакету прикладних програм для обробки зображення. На гістологічних зрізах визначали стадію розвитку фолікулів [10]: примордіальні – ооцит оточений одним шаром сплосчених клітин гранульози; первинні – ооцит оточений одним шаром кубічних клітин гранульози; преантральні – ооцит оточений більш ніж двома шарами клітин гранульози, розташованих на базальній мембрані, навколо якої знаходяться поодинокі тека-клітини; антральні – крупний ооцит оточений кількома шарами клітин гранульози з антральною порожниною, що містить фолікулярну рідину. Ооцити, оточені більш ніж одним шаром гранульозних клітин, визначали як зростаючі. Проводили морфометричні вимірювання розмірів фолікулів, кістоподібних утворень, а також площі трансплантатів на усіх серійних гістологічних зрізах. Для аналізу росту трансплантата зіставляли максимальну величину площі поперечного зрізу та визначали площу оваріальної тканини, що морфологічно відповідала фізіологічній нормі.

Аналіз морфометрії здійснювали за допомогою комп'ютерної програми AxioVision Documentation, статистичний аналіз – програми Microsoft Office Excel 2003 з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати і їх обговорення

Було встановлено динаміку відновлення ендокринної функції алотрансплантатів неонатальної оваріальної тканини у оваріоектомованих тварин в залежності від стадії гістогенезу яєчників трансплантата. В усіх тварин на 10-й день після трансплантації неонатальних яєчників 1-ї, 3-ї та 10-ї доби постнатального розвитку (групи 1, 2, 3) концентрація естрадіолу та прогестерону вірогідно не відрізняється від показників оваріоектомованих тварин (К2) (рис. 1, А, Б), тоді як концентрація тестостерону знаходиться у межах значень інтактних тварин (К1) (рис. 1, В).

При збільшенні часу спостереження до 30-ти днів у тварин усіх експериментальних груп виявлено підвищення рівня естрадіолу до $0,19 \pm 0,04$ нмоль/л і прогестерону – до $53,55 \pm 5,85$ нмоль/л. Концентрація тестостерону у самиць 1-ї групи підвищувалась в порівнянні з тваринами групи К1, а у тварин 2-ї та 3-ї груп не відрізнялась від контролю К1 (рис. 1, В).

На 60-й день у тварин 1-ї групи рівні усіх статевих гормонів знижувалися. У самиць 2-ї групи концентрація естрадіолу та прогестерону залишалась на рівні 30-ї доби спостереження, а в 3-й групі спостерігалось підвищення цих показників до фізіологічних значень. Слід також відмітити зростання концентрації тестостерону у тварин 2-ї та 3-ї груп.

Таким чином, на 60-й день після трансплантації концентрації естрадіолу і прогестерону знаходилися в межах фізіологічних значень тільки у тварин 3-ї групи. У тварин 2-ї групи відбувалося підвищення цих показників в плазмі крові в порівнянні з кастрованими самицями на 30-й та 60-й день, а у тварин 1-ї групи – тільки на 30-у добу спостереження. Слід також відмітити вірогідне підвищення рівня тестостерону у тварин 1-ї групи на 30-у добу після трансплантації.

Наступним етапом роботи було дослідження морфології неонатальної оваріальної тканини різних стадій гістогенезу в умовах алотрансплантації з наступним зіставленням з даними гормональних аналізів.

На рис. 2 представлена динаміка морфологічного роз-

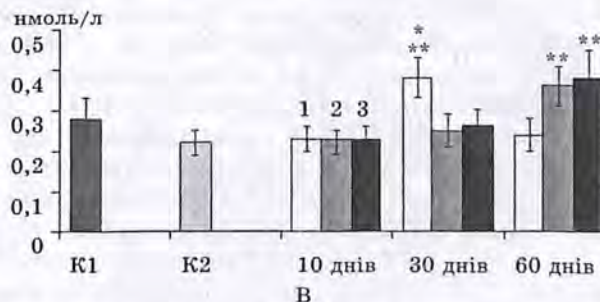
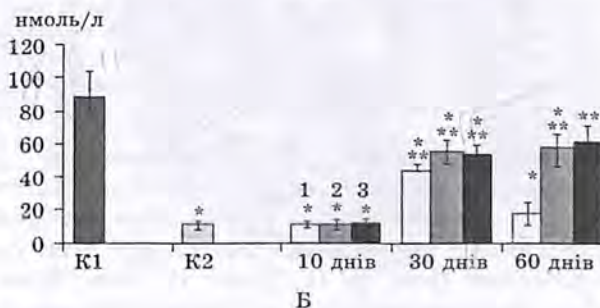
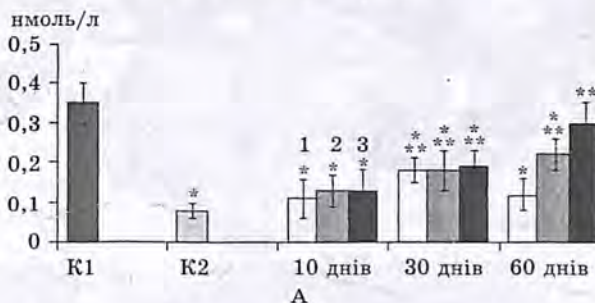


Рис. 1. Концентрація естрадіолу (А), прогестерону (Б) та тестостерону (В) в плазмі крові тварин з трансплантатами неонатальної оваріальної тканини 1-ї (1), 3-ї (2) і 10-ї (3) доби постнатального розвитку.

Примітка: * – різниця у порівнянні з К1 вірогідна ($P < 0,05$); ** – різниця у порівнянні з К2 вірогідна ($P < 0,05$).

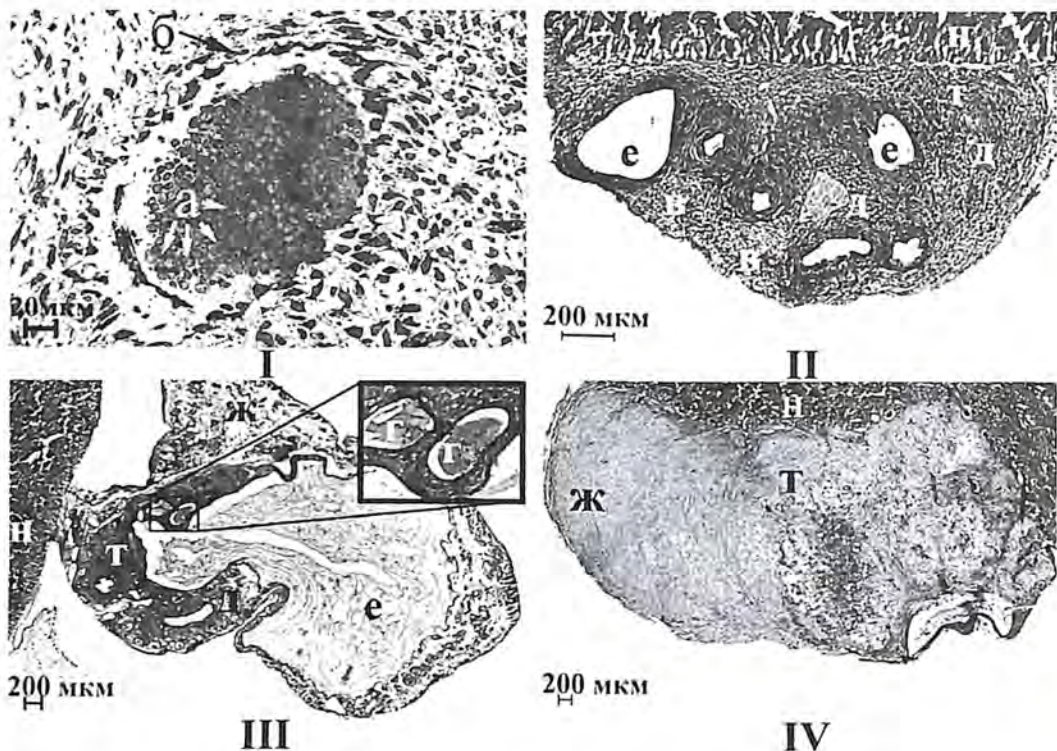


Рис. 2. Морфологія трансплантатів неонатальної оваріальної тканини 1-ї доби постнатального розвитку в момент трансплантації (I), на 10-й день (II), на 30-й день (III) і на 60-й день спостереження (IV): а – оогонії, б – прегранульозні клітини, в – примордіальний фолікул, г – антральний фолікул, д – судина, е – порожнина кісти, ж – фіброз, и – тканина нирки, т – тканина трансплантата.

витку неонатальної оваріальної тканини 1-ї доби постнатального розвитку в умовах гетеротопічної алотрансплантації (група 1). Видно, що тканина в момент трансплантації складається з так званих «гнізд» або «кластерів», заповнених оогоніями і розділених між собою округлими чи довгастими клітинами (рис. 2, I). Через 10 днів після трансплантації спостерігається збільшення площі гістологічних зрізів оваріальної тканини в середньому до $3,28 \pm 0,39 \text{ мм}^2$. При цьому морфологічна структура імплантантів представлена строю оваріальної тканини, а також кістоподібними утвореннями, оточеними витягнутими фібробластоподібними клітинами або клітинами з великими сферичними ядрами (рис. 2, II). На 30-й день спостереження відмічається подальший ріст трансплантатів, що проявляється у збільшенні площі поперечних зрізів до $8,05 \pm 1,75 \text{ мм}^2$ (рис. 2, III). На гістологічних зрізах спостерігаються поодинокі антральні фолікули розміром $358,55 \pm 57,91 \text{ мкм}$. Слід зазначити, що площа тканини, що відповідає фізіологічній нормі, становить $7 \pm 5 \%$. Також на препаратах спостерігаються фолікулярні кісти розміром $939,31 \pm 244,35 \text{ мкм}$ з внутрішнім гомогенним секретом, забарвленим еозином у рожевий колір і оточеним тонкою стінкою витягнутих клітин (рис. 2, III, e). Звертає на себе увагу також значна васкуляризація препарату (рис. 2, III, д). До 60-го дня спостереження морфологічна структура імплантантів у тварин групи 1 представлена здебільшого склерозованою тканиною (мал. 2, IV).

Морфодинаміка росту та розвитку оваріальної тканини 3-ї доби постнатального розвитку (група 2) в умовах гетеротопічної алотрансплантації ста-

тевозрілим тваринам-реципієнтам представлена на рис. 3. Початково морфологічна структура неонатальних яєчників на 3-ю добу після народження представлена окремими примордіальними фолікулами, серед яких розташовуються невеликі кластери, що складаються з декількох ооцитів, оточених клітинами еліпсоїдної форми (рис. 3, I). На 10-й день після трансплантації на гістологічних зрізах імплантатів у тварин 2-ї групи відмічене розростання стромальних елементів оваріальної тканини та утворення кістоподібних структур, заповнених прозорим або слабо забарвленим еозином секретом (рис. 3, II). У деяких кістах спостерігається виселення мононуклеарів всередину порожнини (рис. 3, II, ж). Площа алотрансплантатів в цьому випадку становить $3,33 \pm 0,26 \text{ мм}^2$. На 30-й день спостереження площа імплантатів досягає вже $6,94 \pm 0,49 \text{ мм}^2$, 44 % з яких належать морфологічним структурам, які відповідають фізіологічній нормі. На препаратах знайдено фолікули різних стадій фолікулогенезу (первинні, преантральні, антральні), кількість яких дорівнює в середньому 7 ± 2 , а також до 5-8 лютеїнових утворень (рис. 3, III, в, г, д). Слід відмітити наявність фолікулярних кіст розміром від 210 до 1335 мкм на цьому етапі розвитку імплантатів неонатальних яєчників. Порожнини кіст складаються з прозорого внутрішнього вмісту, обмеженого кількома шарами витягнутих фібробластоподібних клітин. При збільшенні часу спостереження до 60-ти днів відмічається подальше зростання трансплантатів (площа становить $15,52 \pm 1,25 \text{ мм}^2$), при цьому морфологічна картина зберігається подібною до такої на 30-й день.

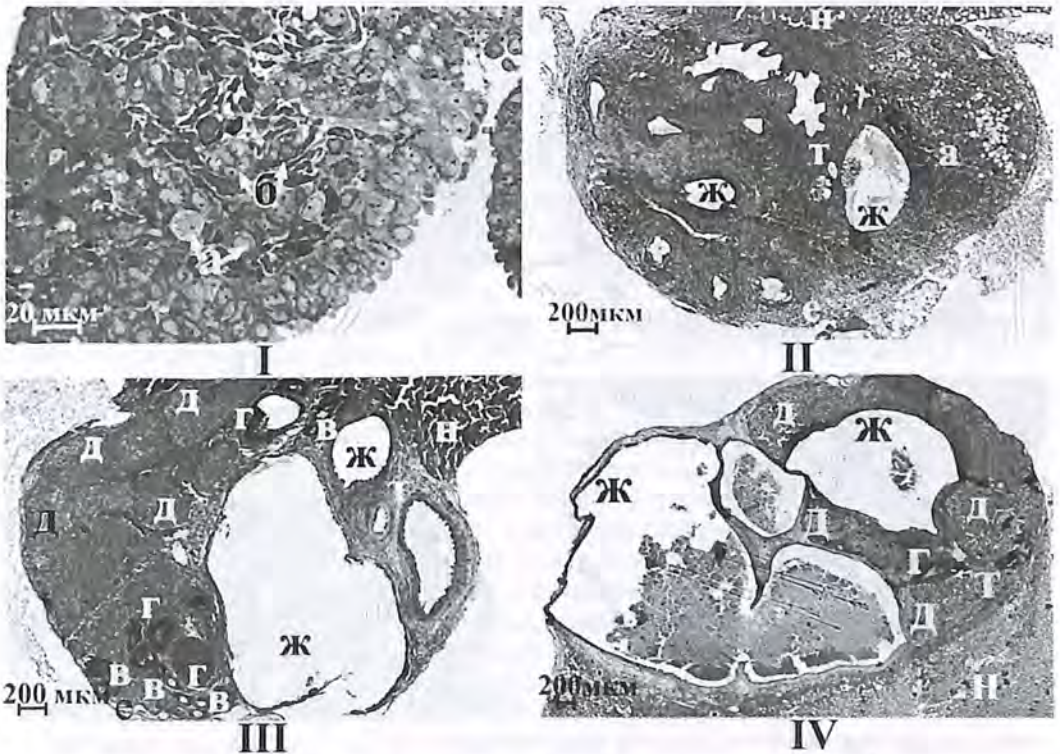


Рис. 3. Морфологія трансплантатів неонатальної оваріальної тканини 3-ї доби постнатального розвитку в момент трансплантації (I), на 10-й день (II), на 30-й день (III) і на 60-й день спостереження (IV): а – примордіальний фолікул, б – кластер, в – преантральний фолікул, г – антральний фолікул, д – лютеїнове утворення, е – судина, ж – порожнина кісти, н – тканина нирки, т – тканина трансплантація.

Ріст і розвиток оваріальної тканини 10-х діб постнатального розвитку при гетеротопічній алотрансплантації статевозрілим тваринам (група 3) продемонстровано на рис. 4. В центральній частині гістологічного зрізу яєчників цієї стадії гістогенезу знаходяться первинні фолікули, оточені одним шаром кубічних гранульозних клітин, і преантральні фолікули з декількома шарами гранульозних клітин (рис. 4, I, б, в). По периферії зрізу знаходяться в основному примордіальні фолікули, оточені одним шаром сплюснених гранульозних клітин (рис. 4, I, а). На 10-й день після імплантації морфологічна структура трансплантатів представлена в основному фолікулярними порожнинами розміром $317,56 \pm 185,55$ мкм, подібними за своєю структурою функціональним кістам з тонкою стінкою з фібробластоподібних клітин (рис. 4, II). Порожнини кіст заповнені прозорим внутрішнім вмістом або ж забарвленим дрібнозернистим секретом (рис. 4, II, е). На периферії трансплантата спостерігається ділянка тканини розміром $0,51 \pm 0,13$ мм², що містить фолікули ранніх стадій фолікулогенезу (примордіальні і преантральні). На 30-й день спостереження 52 ± 6 % площі поперечного зрізу трансплантатів складається з наступних морфологічних структур: строми оваріальної тканини, фолікулів усіх стадій розвитку і лютеїнових утворень. Прослідковується наявність фолікулярних кіст у тварин групи 3 на цьому етапі спостереження (рис. 4, III). На 60-й день після алотрансплантації у тварин групи 3 зберігається аналогічна 30-й добі морфологічна картина. Проте слід зазначити, що на 60-й день відмічається збільшення кількості фолікулів різних стадій фолікулогенезу (рис. 4, IV), а також збільшення площі трансплантатів до $77,5 \pm 5,30$ %, що морфологічно відповідає фізіологічній нормі.

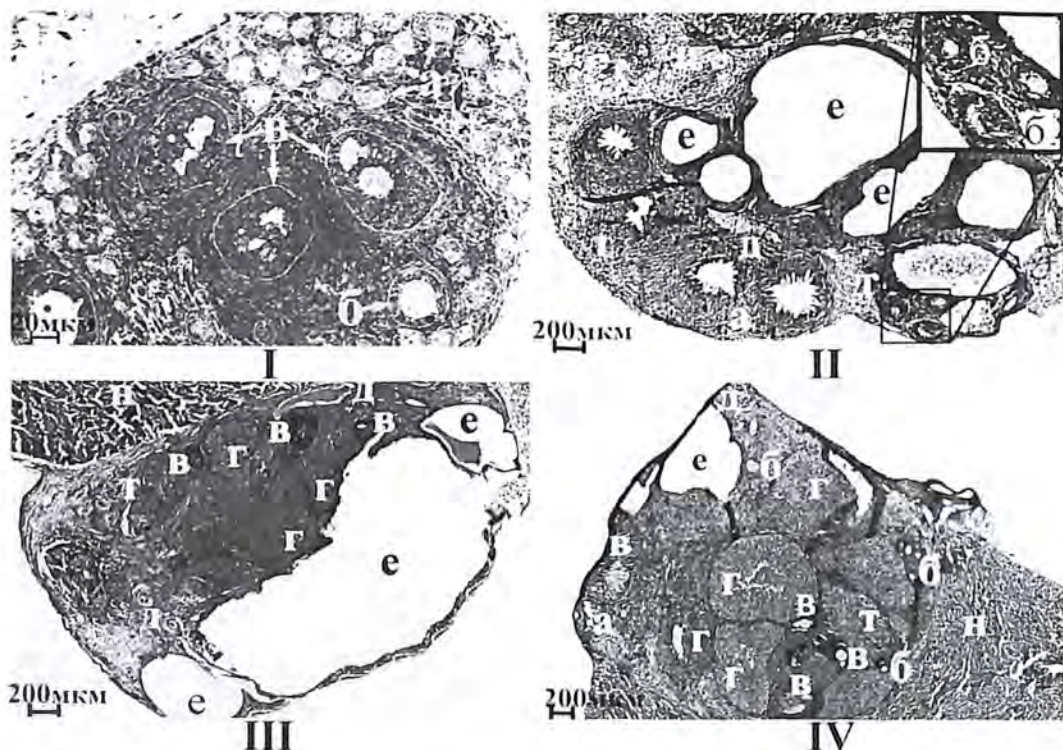


Рис. 4. Морфологія трансплантатів неонатальної оваріальної тканини 10-ї доби постнатального розвитку в момент трансплантації (I), на 10-й день (II), на 30-й день (III) і на 60-й день спостереження (IV): а – примордіальний фолікул, б – преантральний фолікул, в – антральний фолікул, г – лютеїнове утворення, д – судина, е – порожнина кісти, н – тканина нирки, т – тканина трансплантата.

Аналізуючи наведені вище експериментальні дані, можна дійти висновку, що стероїдогенна функція і динаміка росту та розвитку неонатальної оваріальної тканини в умовах гетеротопічної алотрансплантації залежить від її початкової морфологічної організації. Так, при імплантації яєчників 1-ї доби постнатального розвитку (група 1) усі стадії фолікулогенезу в оваріальній тканині відмічені тільки на 30-й день після трансплантації, збільшення часу спостереження призводило до склерозування трансплантата та зниження стероїдогенної функції (рис. 2, IV). При імплантації яєчників 3-х та 10-х діб постнатального розвитку (групи 2 і 3) виявлено якісно іншу картину динаміки росту та розвитку на тривалих строках спостереження. У тварин цих груп вже до 30-го дня площа тканини (рис. 3 і 4), що відповідає фізіологічній нормі, в кілька разів більша у порівнянні з цим показником у тварин групи 1 (рис. 2). При збільшенні часу спостереження до 60-ти днів у трансплантатах 1-ї групи не було морфологічних структур, характерних для статевозрілої оваріальної тканини, тоді як у тварин груп 2 і 3 спостерігалось збільшення площі функціонуючої тканини. Слід зазначити, що кількість фолікулів у імплантатах тварин групи 3 значно більша в порівнянні з групою 2. Так, на 60-й день після трансплантації на гістологічних препаратах число преантральних і антральних фолікулів у тварин груп 2 і 3 становить 4 ± 1 і 11 ± 2 , відповідно. Отже, у тварин групи 3 спостерігається динаміка повноцінного росту та розвитку неонатальної оваріальної тканини за умов трансплантації. Даний факт підтверджується даними вивчення ендокринної функції трансплантатів.

Таким чином, ми спостерігали атипичний розвиток неонатальної оваріальної тканини у тварин групи 1 за умов алотрансплантації, який, очевидно, можна пояснити порушенням гормональної регуляції процесу розриву кластерів і формування поодиноких примордіальних фолікулів. Відомо, що рівень естрадіолу та прогестерону в період ембріонального та раннього постнатального періоду є екстраординарно високим [11-13]. Протягом перших 36 годин після народження в яєчниках гризунів відбувається різке падіння рівня статевих гормонів, яке ініціює процес розриву кластерів і формування примордіальних фолікулів. Концентрація естрадіолу у новонароджених щурів падає з 5×10^{-7} М до 2×10^{-8} М, а концентрація прогестерону – з 2×10^{-6} М до 6×10^{-7} М впродовж 48 год після народження [14]. Це падіння рівня стероїдних гормонів є основним чинником, що координує фолікулярний розвиток в ранній постнатальний період. Ця гіпотеза ґрунтується на проведених дослідженнях, в яких висока концентрація материнських і фетальних статевих гормонів уповільнює ранній фолікулярний розвиток [11]. Підвищена концентрація естрадіолу в ранній постнатальний період за даними Sotomayor-Zarate та співавт. [15] спричиняє надалі зміни морфології яєчників, а саме, зменшення загального фолікулярного пула, гіперплазію стромальних елементів і виникнення полікістозних структур. Також в сучасній літературі висловлюється припущення, що саме виникнення гормонального дисбалансу в момент розриву кластерів може в подальшому призводити до їх атипичного розвитку, а саме, до виникнення передчасної менопаузи, зниження репродуктивної функції, утворення доброякісних і злоякісних кістом [16].

Ріст і розвиток неонатальної оваріальної тканини до статевозрілої стадії у тварин груп 2 і 3, очевидно, пов'язані з тим, що розрив кластерів та формування основного пулу примордіальних фолікулів відбулися до моменту трансплантації, що і визначило подальший розвиток тканини в організмі статевозрілої тварини-реципієнта. Виникнення кістоподібних порожнин в досліджуваних зразках, очевидно, можна пояснити порушенням гормональної регуляції та денервації в момент трансплантації. Показано [17], що локальне підвищення нервового ростового чинника (NGF) при денервації оваріальної

тканини може ініціювати збільшення експресії васкулярного ендотеліального ростового чинника (VEGF), який стимулює ангиогенез, призводить до зміни проникності судин і порушення гормонального мікрооточення фолікулів.

Висновки

1. Ендокринна функція і розвиток неонатальної оваріальної тканини за умов гетеротопічної алотрансплантації визначаються стадією її гістогенезу.

2. При алотрансплантації неонатальних яєчників 1-ї доби постнатального розвитку стероїдогенна функція відмічається тільки на ранніх етапах після трансплантації (30 діб).

3. При алотрансплантації неонатальної оваріальної тканини 3-х і 10-х діб постнатального розвитку відбувається відновлення гормонального статусу тварин-реципієнтів на тривалих термінах спостереження (60 днів), а також її ріст і розвиток до статевозрілої стадії.

Література:

1. Aubard Y., Piver P., Cognle Y. et al. Orthotopic and heterotopic autografts of frozen-thawed ovarian cortex in cheap // Hum. Reprod. 1999, **14**, 2149-2154.
2. Donnez J., Dolmans M. M., Demylle D. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // Lancet. 2004, **364**, 1405-1410.
3. Waterhouse T., Cox S. L., Snow M. et al. Offspring produced from heterotopic ovarian allografts in male and female recipient mice // Reproduction. 2004, **127**, 689-694.
4. Мануйлова И. А. Клиника, патогенез и лечение посткастрационного синдрома. М.: Медицина, 1980. 123 с.
5. Cox S. L., Shaw J., Jenkin G. Transplantation of cryopreserved fetal ovarian tissue to adult recipients in mice // J. Reprod. Fert. 1996, **107**, 315-322.
6. Dorsch M., Wedekind D., Kamino K., Hedrich H. J. Orthotopic transplantation of rat ovaries as a tool for strain rescue // Lab. Anim. 2004, **38**, 307-312.
7. Protocol of amendment to the European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimentation and other scientific purposes. Strasbourg, 1998.
8. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969, 645 с.
9. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. М.: Мир, 1975. 324 с.
10. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results // Hum. Reprod. 1986, **1**, 81-87.
11. Chen Y., Jefferson W. N., Newbold R. R. et al. Estradiol, progesterone, and genistein inhibit oocyte nest breakdown and primordial follicle assembly in the neonatal mouse ovary *in vitro* and *in vivo* // Endocrin. 2007, **148**, N 8, 3580-3590.
12. Hirshfield A. N., DeSanti A. M. Patterns of ovarian cell proliferation in rats during the embryonic period and the first three weeks postpartum // Biol. Reprod. 1995, **53**, 1208-1221.
13. Pepling M. E., Spradling A. C. Mouse ovarian germ cell cysts undergo programmed breakdown to form primordial follicles // Dev. Biol. 2001, **234**, 339-351.
14. Kezele P., Skinner M. K. Regulation of ovarian primordial follicle assembly and development by estrogen and progesterone: endocrine model of follicle assembly // Endocrinology. 2008, **144**, N 8, 3329-3337.
15. Sotomayor-Zarate R., Dorfman M., Paredes A., Lara H. E. Neonatal exposure to estradiol valerate programs ovarian sympathetic innervation and follicular development in the adult rat // Biol. Reprod. 2008, **78**, 673-680.
16. Cox S. L., Shaw J., Jenkin G. Follicular development in transplanted fetal and neonatal mouse ovaries is influenced by the gonadal status of the adult recipient // Fertil. Steril. 2000, **74**, N 2, 366-371.

17. Julio-Pieper M., Lara H. E., Bravo J. A., Romero C. Effects of nerve growth factor (NGF) on blood vessels area and expression of the angiogenic factors VEGF and TGFbeta1 in the rat ovary // *Reprod. Biol. Endocrin.* 2006, 4, 57-68.

Эндокринная функция и морфологическое развитие неонатальной овариальной ткани при аллотрансплантации половозрелым животным с экспериментальной двухсторонней овариэктомией

В. В. Киروشка, Ю. О. Тищенко, Т. П. Бондаренко

*ГУ «Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины»,
г. Харьков, 61015, Украина*

Изучена роль стадии гистогенеза неонатальной овариальной ткани для эндокринной функции и морфодинамики ее развития в условиях гетеротопической трансплантации кастрированным животным-реципиентам. Показано, что рост, развитие и стероидогенная функция неонатальной овариальной ткани в условиях гетеротопической трансплантации определяются стадией ее гистогенеза. Установлено, что при трансплантации неонатальных яичников 1-х суток постнатального развития эндокринная функция отмечается только на ранних этапах после трансплантации (30 суток) и происходит их атипичное морфологическое развитие. Трансплантация неонатальных яичников 3-х и 10-х суток постнатального развития приводит к восстановлению гормонального статуса животных-реципиентов на длительных сроках наблюдения (60 дней), а также к их росту и развитию до половозрелой стадии.

Ключевые слова: неонатальные яичники, стероидогенез, овариэктомия, трансплантация, фолликул.

Endocrine function and morphological development of neonatal ovarian tissue under allotransplantation of castrated adult animals

V. V. Kiroshka, J. O. Tischenko, T. P. Bondarenko

*State Institution «Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine,
Natl Acad. Sci. of Ukraine», Kharkiv, 61015, Ukraine*

The authors have studied the role of neonatal ovarian tissue histogenesis stage in endocrine function and morphodynamics of its development in heterotopic transplantation to castrated recipient animals. It was shown that the growth, development, and steroidogenic function of neonatal ovarian tissue in heterotopic transplantation was determined by the stage of its histogenesis. It has been established that transplantation of neonatal ovaries of Day 1 of postnatal development resulted in their atypical morphological development; endocrine function was observed only at early stages after transplantation (30 days). Transplantation of neonatal ovarian tissue of Days 3 and 10 of postnatal development led to the restoration of the hormonal status of recipient animals, and to the growth and development of their morphological structure up to a mature stage for a long period of observation (60 days).

Key words: neonatal ovary, steroidogenesis, ovariectomy, transplantation, follicle.

(Надійшла 28.04.2011)

АКТИВНІСТЬ КАЛІКРЕЇНУ В КРОВІ І ТКАНИНАХ ПУХЛИНИ У ХВОРИХ ІЗ НОВОУТВОРЕННЯМИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Г. В. Гончар*, О. І. Ковзун, А. Є. Коваленко

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Калікреїни (КК) – підгрупа серинових протеаз, залучених у патогенез неопластичної трансформації клітин, які можуть слугувати корисними сироватковими біомаркерами для діагностики і прогнозування перебігу раку. Показано збільшення рівня білка КК та зміни експресії його генів в тканинах раку шкіри, легенів, шлунка, яєчників, простати. Метою дослідження було визначити активність КК в крові і пухлинній тканині хворих зі злоякісними та доброякісними новоутвореннями надниркових залоз. Визначення активності КК проводили спектрофотометричним методом з використанням хромогенного субстрату. Обстежено 12 хворих з пухлинами надниркових залоз. Активність КК в плазмі крові виявилася вищою у хворих з новоутвореннями кори надниркових залоз, ніж в контрольній групі здорових осіб, незалежно від стану гормональної активності пухлини. Серед досліджених тканин пухлин надниркових залоз активність була найвищою у злоякісних неоплазіях – адренкортикальній карциномі (зростання на 40 %) і метастазі раку нирки (на 38 %), на відміну від доброякісних аденом. При порівнянні активності КК в пухлинній і умовно позапухлинній тканині в усіх досліджених випадках достовірних відмінностей не виявлено.

Ключові слова: калікреїн, надниркові залози, аденома надниркових залоз, аденокарцинома.

Калікреїни (КК) – підгрупа серинових протеаз, які експресуються в багатьох тканинах, у тому числі, тих, що продукують стероїдні гормони або є гормон-залежними – простаті, молочній залозі, яєчниках, мозковому і кірковому шарах надниркових залоз. Усі п'ять компонентів калікреїн-кінінової системи – КК, калістатин, кініноген і рецептори брадикініну 1 та 2 типів – синтезуються в надниркових залозах людини, що вказує на потенційну важливість функціонування калікреїн-кінінової системи в цих залозах [1].

В сучасних дослідженнях значення калікреїнових протеаз розглядається у зв'язку з патогенезом запальних захворювань, коли калікреїновий каскад залучається до розгортання і підтримання системної запальної реакції та імунних розладів, гіпертензії, ангіогенезу, неопластичної трансформації клітин [2, 3]. Експресія генів, що кодують КК пептидази, збільшується в процесі прогресування пухлин [4]. З'являється все більше досліджень, в яких показано, що ці протеази можуть бути корисними сироватковими біомаркерами для діагностики і прогнозу розвитку раку, як, наприклад, калікреїн-3, так званий сироватковий простатичний антиген PSA. Виявлено ще один маркер раку простати – залозистий КК2 [5]. Накопичено дані щодо інших членів родини КК, які також задіяні в гормонозалежному рості пухлини. Попередні повідомлення вказують, що три нещодавно ідентифіковані протеази, КК6, КК10 і КК11, можуть слугувати сироватковими біомаркерами

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

для діагностики і моніторингу раку яєчників, простати, молочної залози [5-8]. Показано збільшення рівня білка КК та зміни експресії його генів в секційних тканинах раку шкіри, легенів, шлунка [9-11]. Проте повідомлень про зміни експресії генів КК, кількості його білка або активності в пухлинах надниркових залоз не знайдено. Тому метою даного дослідження було визначити активність калікреїну в крові і тканині пухлин хворих зі злоякісними та доброякісними новоутвореннями надниркових залоз.

Матеріали і методи

Для проведення досліджень використовували секційну тканину надниркових залоз і сироватку крові хворих із новоутвореннями надниркових залоз, від яких було отримано інформовану згоду на використання їхнього біологічного матеріалу для дослідження. Забір крові здійснювали до початку хірургічного втручання. Всі зразки тканин за результатами патоморфологічних досліджень були поділені на дві групи: власне пухлинна тканина, що відрізнялася за морфологічною структурою від нормальної, та позапухлинна тканина, яка межувала з пухлинною, але макроскопічно зберігала ознаки нормальної непереродженої тканини. Визначення активності КК в секційній тканині надниркових залоз та плазмі крові проводили з використанням хромогенного субстрату Хромозиму (N-benzoyl-pro-phe-arg-p-nitroanilide), який гідролізується КК з утворенням хромофору *p*-нітроаніліду. Інтенсивність забарвлення вимірювали спектрофотометрично [12]. Результати наводили у нмоль *p*-нітроаніліду, відщепленого від субстрату протягом 1 хвилини калікреїновими пептидазами, що містилися в 1 мл плазми крові (нмоль/мл × хв) або в 0,1 г тканини надниркової залози (нмоль/0,1 г × хв) хворих. Статистичний аналіз одержаних даних проводили за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати і їх обговорення

Отримано біологічний матеріал від 12 хворих (9 жінок, 3 чоловіків) із пухлинними захворюваннями надниркових залоз та один пацієнт із хворобою Іценка-Кушинга. Найбільша кількість новоутворень була представлена доброякісними пухлинами у 8 хворих, метастази гіпернефроїдного раку в надниркову залозу знайдено у 2 хворих, аденокортикальну карциному – у 1, феохромобластому – у 1. Контролем для оцінки калікреїнової активності плазми крові хворих з пухлинами надниркових залоз слугувала сироватка крові 10 добровольців відповідного віку та статі без патології надниркових залоз.

Новоутворення, що походили з клітин власне аденокортикальної тканини, були об'єднані в групу аденокортикальних доброякісних неоплазій. За даними патогістологічного дослідження, це були світлоклітинні аденоми та альдостероми ($n=7$). Калікреїнова активність плазми крові цих хворих перевищувала таку в контрольній групі здорових осіб ($n=10$), незалежно від наявності або відсутності гормональної активності в пухлині (відповідно $(11,54 \pm 0,43)$ та $(9,84 \pm 0,23)$ нмоль/мл × хв, $P < 0,05$). Калікреїнова активність плазми крові у хворої з аденокарциномою була значно вищою за контроль (13,58 нмоль/мл × хв). Активність КК плазми крові хворих з мієлоліпомою та феохромобластомою не відрізнялася від контролю, у випадку метастазу гіпернефроїдного раку в надниркову залозу активність КК в сироватці крові була нижчою, ніж в контрольній групі. Найнижча активність КК спостерігалась у пацієнта з хворобою Іценка-Кушинга (табл. 1). Це узгоджується з даними про зниження екскреції КК з сечею у цих хворих. Вважають, що зниження активності калікреїн-кінінової системи є одним з механізмів розвитку гіпертензії при хворобі Іценка-Кушинга [13]. Проте треба зазначити, що у хворої зі світлоклітинною аденомою надниркових залоз із синдромом Іценка-Кушинга і наявністю гіпертензії калікреїнова активність плазми кро-

Таблиця. Активність КК у хворих із новоутвореннями надниркових залоз в плазмі крові і пухлинній та позапухлинній тканині

Характеристика неоплазії	Активність КК в плазмі крові (нмоль/мл × хв)	Активність КК в позапухлинній тканині (нмоль/0,1 г × хв)	Активність КК в пухлинній тканині (нмоль/0,1 г × хв)
<i>Доброякісні новоутворення кори надниркових залоз</i>			
Світлоклітинна аденома, гормонально неактивна	13,38	3,59	3,39
Світлоклітинна аденома, гормонально неактивна	10,95	4,23	4,87
Світлоклітинна аденома, гормонально неактивна	9,73	3,92	3,70
Світлоклітинна аденома, синдром Іценка-Кушинга	11,96	4,23	4,87
Світлоклітинна аденома, альдостерома	11,76	4,45	4,34
Світлоклітинна аденома, альдостерома, синдром Конна	10,84	3,81	4,02
Проліферуюча аденома, альдостерома	12,16	5,29	5,08
<i>Інші доброякісні новоутворення надниркових залоз</i>			
Мієлоліпома	9,52	3,81	3,59
<i>Злоякісні новоутворення надниркових залоз</i>			
Адренокарцинома	13,58	6,25	6,03
Феохромобластома	8,72	–	2,96
<i>Метастатичні ураження надниркових залоз</i>			
Метастаз гіпернефроїдного раку	6,49	6,67	6,35
Метастаз гіпернефроїдного раку	7,95	5,39	5,61
<i>Захворювання надниркових залоз непухлинного генезу</i>			
Хвороба Іценка-Кушинга	5,65	–	2,86
<i>Контрольні особи (n=10)</i>			
Захворювань надниркових залоз немає	9,84±0,23	–	–

ві перевищувала її середнє значення у контрольній групі.

При порівнянні активності КК в пухлинній і умовно позапухлинній тканині в усіх досліджених випадках достовірних відмінностей не виявлено.

У пухлинній тканині надниркових залоз найвищу активність виявлено у злоякісних неоплазіях – адренокортикальній карциномі (зростання на 40 %) і метастазі раку нирки (на 38 %) в порівнянні з доброякісними аденомами (4,32±0,25 нмоль/0,1 г × хв). Активність КК в тканині феохромобластоми була нижчою, ніж в доброякісних аденомах. Найменша активність КК в тканині надниркової залози спостерігалась у пацієнта з хворобою Іценка-Кушинга.

Таким чином, активність КК в сироватці крові зростала тільки у тих випадках, коли неоплазія походила з клітин адренокортикальної тканини.

І хоча отримані дані не є статистично достатніми внаслідок рідкої зустрічальності адренокарцином, можна зазначити, що активність тканинного КК в злоякісних пухлинах, за винятком феохромобластоми, була вищою в порівнянні з доброякісними аденомами.

З'являється все більше спостережень про взаємоз'язок між порушеннями регуляції експресії КК і пухлинним ростом, що дає підстави розглядати можливість їх прямої участі у прогресуванні неоплазій [14].

Механізми, за якими КК залучаються до патогенезу або прогресування раку, поки що повністю не з'ясовані. Попередні повідомлення вказують на їх можливу роль в контролі апоптозу, ангиогенезу і метастазування пухлини через протеолітичну модифікацію чинників росту, гормонів або субстратів екстрацелюлярного матриксу. Збільшення експресії КК6 супроводжується зменшенням вмісту Е-кадгерину. Це відбувається не завдяки зниженню транскрипції, а внаслідок протеолітичного видалення екстраклітинного домену трансмембранної молекули з клітинної поверхні, що порушує нормальну функцію Е-кадгерину щодо забезпечення міжклітинної адгезії і сприяє міграції та інвазії пухлинних клітин [10]. Зниження вмісту Е-кадгерину призводить до збільшення цитоплазматичного рівня проонкогену β -катеніну, який мігрує у ядро. При адренокортикальній гіперплазії виявлена активація Wnt/ β -катенін-сигнального шляху, а мутації, що активують проонкоген β -катенін, часто зустрічаються при адренокортикальній карциномі [11, 15]. Роль Wnt/ β -катенін-сигнального шляху в розвитку адренокортикального раку була підтверджена в експериментах *in vitro*, де застосування інгібітора β -катеніну гальмувало проліферацію клітин адренокарциноми [16].

Для КК2 і КК3 показано, що вони, можливо, стимулюють ріст і виживання клітин пухлини шляхом деградації білків (IGFBP 2, 3, 4, і 5), які зв'язують інсуліноподібний чинник росту 1 (IGF-I). Внаслідок цього цей мітогенний чинник вивільнюється, зв'язується з рецептором на поверхні клітини (IGF-IR), викликає клітинну проліферацію та запобігає апоптозу [17]. Знайдене збільшення рівня IGF-II в комбінації з підвищеною експресією рецептора IGF-I в тканині карциноми надниркової залози підтверджує важливу роль IGF-системи в адренокортикальному карциногенезі [18, 19].

Аналіз результатів сучасних досліджень підтверджує, що КК можуть брати участь в прогресуванні неоплазій надниркових залоз через включення у різні протеолітичні каскади. Отримання детальнішої інформації про механізми, що регулюють експресію КК, є пріоритетним для майбутніх досліджень. Подальші дослідження функції калікреїнових пептидаз *in vivo* дозволять з'ясувати їх значення у патогенезі адренокортикальних карцином і сформулювати докази для їх клініко-діагностичного і прогностичного застосування в якості мішеней для терапевтичних інтервенцій.

Література

1. Wang D., Song Q., Chen L. et al. Expression and cellular localization of tissue kallikrein-kinin system in human adrenal gland // *Am. J. Physiol.* 1996, 271, N 3 (Pt 2), F 709-716.
2. Bhoola K., Ramsaroop R., Plendl J. et al. Kallikrein and kinin receptor expression in inflammation and cancer // *Biol. Chem.* 2001, 382, N 1, 77-89.
3. Bader M. Kallikrein-kinin system in neovascularization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009, 29, N 5, 617-619.
4. Breitenbach U., Tuckermann J., Gebhardt C. et al. Keratinocyte-specific onset of serine protease BSSP expression in experimental carcinogenesis // *J. Invest. Dermatol.* 2001, 117, N 3, 634-640.
5. Paliouras M., Borgono C., Diamandis E. Human tissue kallikreins: the cancer biomarker family // *Cancer Lett.* 2007, 249, N 1, 61-79.

6. Yousef G., Diamandis E. Expanded human tissue kallikrein family – a novel panel of cancer biomarkers // *Tumour Biol.* 2002, 23, N 3, 185-192.
7. Emami N., Diamandis E. Utility of kallikrein-related peptidases (KLKs) as cancer biomarkers // *Clin. Chemistry.* 2008, 54, N 10, 1600-1607.
8. Psyrris A., Kountourakis P., Scorilas A. et al. Human tissue kallikrein 7, a novel biomarker for advanced ovarian carcinoma using a novel in situ quantitative method of protein expression // *Ann Oncol.* 2008, 19, N 7, 1271-1277.
9. Planque C., Choi Y., Guyetant S. et al. Alternative splicing variant of kallikrein-related peptidase 8 as an independent predictor of unfavorable prognosis in lung cancer // *Clin. Chemistry.* 2010, 56, N 6, 987-997.
10. Nagahara H., Mimori K., Utsunomiya T. et al. Clinicopathologic and biological significance of kallikrein 6 overexpression in human gastric cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, N 19 (Pt 1), 6800-6806.
11. Klucky B., Mueller R., Vogt I. et al. Kallikrein 6 induces E-cadherin shedding and promotes cell proliferation, migration, and invasion // *Cancer Res.* 2007, 67, N 17, 8198-8206.
12. Powers C. Anterior pituitary glandular kallikrein: trypsin activation and estrogen regulation // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1986, 46, N 2, 163-174.
13. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension // *Hypertens. Res.* 1996, 19, N 1, 1-8.
14. Obiezu C., Diamandis E. Human tissue kallikrein gene family: applications in cancer // *Cancer Lett.* 2005, 224, N 1, 1-22.
15. Ragazzon B., Libé R., Gaujoux S. et al. Transcriptome analysis reveals that p53 and β -catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers // *Cancer Res.* 2010, 70, N 21, 8276-8281.
16. Doghman M., Cazareth J., Lalli E. et al. The Tcf/ β -catenin antagonist PKF115-584 inhibits proliferation of adrenocortical carcinoma cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, N 8, 3222-3225.
17. Rehault S., Monget P., Mazerbourg S. et al. Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) as potential physiological substrates for human kallikreins hK2 and hK3 // *Eur. J. Biochem.* 2001, 268, N 10, 2960-2968.
18. Weber M., Fottner C., Wolf E. et al. The role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical tumorigenesis // *Eur. J. Clin. Invest.* 2000, 30, Suppl. 3, 69-75.
19. Laurell C., Velázquez-Fernández D., Lindsten K. et al. Transcriptional profiling enables molecular classification of adrenocortical tumours // *Eur. J. Endocrinol.* 2009, 161, N 1, 141-152.

Активность калликрейна в крови и ткани опухоли у больных с новообразованиями надпочечников

И. В. Гончар, Е. И. Ковзун, А. Е. Коваленко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Калликрейны (КК) – подгруппа сериновых протеаз, вовлеченных в патогенез неопластической трансформации клеток, и служащих сывороточными биомаркерами для диагностики и прогнозирования течения рака. Показано увеличение уровня белка КК и изменения экспрессии его генов в тканях рака кожи, легких, желудка, яичников, простаты. Целью исследования было определить активность КК в крови и опухолевой ткани больных со злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников. Определение активности КК проводили спектрофотометрическим методом с использованием хромогенного субстрата. Обследовано 12 больных с опухолями надпочечников. Активность КК в плазме крови оказалась выше у больных с новообразованиями коры надпочечников, чем в контрольной группе здоровых

лиц, независимо от состояния гормональной активности опухоли. В ткани опухоли надпочечников наиболее высокая активность обнаружена при злокачественных неоплазиях – аденокортикальной карциноме (возрастание на 40 %) и метастазе рака почки (на 38%), по сравнению с доброкачественными аденомами. При сравнительной оценке активности КК в опухолевой и условно внеопухолевой ткани во всех исследованных случаях достоверных различий не выявлено.

Ключевые слова: калликреин, надпочечники, аденома надпочечника, аденокарцинома.

Kallikrein activity in blood and tumor tissue of patients with adrenal tumors

I. V. Gonchar, O. I. Kovzun, A. Ye. Kovalenko

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

Kallikreins (KK) represent a subgroup of serine proteases involved in the pathogenesis of neoplastic transformation of cells and serve as serum biomarkers for the diagnosis and prognosis of cancer. It has been shown an increase in the level of KK protein and changes in the expression of its genes in tissues of a cancer of skin, lung, stomach, ovary, and prostate. The aim of investigation was to determine KK activity in blood and tumoral tissue of patients with malignant and benign adrenal tumors. Determination of KK activity was performed spectrophotometrically using a chromogenic substrate. We examined 12 patients with adrenal tumors. KK activity in plasma was higher in patients with tumors of adrenal cortex than in the control group of healthy volunteers, regardless of tumor hormonal activity. In tumor tissue the highest activity of adrenal glands was revealed in malignant neoplasias: adrenocortical carcinoma (40 %) and metastasis of kidney cancer (38 %), compared with benign adenomas. A comparative assessment of KK activity in the tumor and nominally normal tissue in all investigated samples no significant differences were found.

Key words: kallikrein, adrenal glands, adrenal adenoma, adrenal carcinoma.

(Надійшла 9.03.2011, надійшла в остаточній формі 30.09.2011)

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВІТАМІНУ D₃ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН У ЩУРІВ

Ю. І. Комісаренко*

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
м. Київ, 01601, Україна

Вивчено рівні 25-гідроксихолекальциферолу (25-OHD₃), кальцію, фосфору, глюкози та інсуліну у сироватці крові щурів, що утримувались на D-гіповітамінній дієті та при додаванні вітаміну D₃. Результати досліджень свідчать про те, що зниження вмісту 25OHD₃ супроводжується зменшенням рівня інсуліну та підвищенням рівня глюкози, які відновлюються при додаванні вітаміну D₃.

Ключові слова: 25-гідроксихолекальциферол, кальцій, фосфор, вуглеводний обмін, щури.

Значні успіхи медичної біохімії та вітамінології наприкінці ХХ – початку ХХІ століття суттєво змінили уявлення про обмін вітаміну D₃ та його фізіологічну функцію в організмі. Порушення утворення вітамінів та їх дефіцит є важливими причинами виникнення різних захворювань.

Загальновизнаним класичним ефектом впливу вітаміну D₃ в організмі є підтримка рівня кальцію (Ca) та фосфору (P) в сироватці крові у вузьких фізіологічних межах, що забезпечує нормальне функціонування всіх органів та тканин. Відомо, що вітамін D₃ реалізує свою дію, безпосередньо впливаючи на процеси всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику, реабсорбцію цих катіонів у ниркових каналцях і мобілізацію із кісткової тканини.

Традиційна характеристика вітаміну D₃ як гормону-регулятора мінерального обміну останнім часом поповнилась новими даними, що дозволяють суттєво змінити погляди на фізіологічне значення вітаміну [1]. Цьому сприяв ряд факторів: відкриття рецепторів до гормонально активних метаболітів вітаміну D₃ і спроможність клітин до їх синтезу в органах та тканинах, не залучених до мінерального обміну. Крім класичних органів-мішеней, якими є тонкий кишечник, нирки, печінка, рецепторні білки ідентифіковані в клітинах шкіри, серця, легенів, головного мозку, скелетних м'язів, товстого кишечника, шлунка, плаценти, молочній, підшлунковій і ендокринних залозах, лімфоїдних та імунокомпетентних клітинах.

Добре відомим є той факт, що деполяризація мембрани β-клітини сприяє зміні потенціалу кальцієвих каналів і надходженню кальцію до клітини. Підвищення рівня кальцію призводить до активації фосфоліпази С, яка розщеплює один із мембранних фосфоліпідів з утворенням інозитулу і діацилгліцерату. Інозитол зв'язується з рецепторними білками ендоплазматичної сітки, внаслідок цього вивільнюється внутрішньоклітинний кальцій. Зростання концентрації кальцію призводить до виділення інсуліну β-клітинами людини.

Враховуючи вищевикладене та літературні дані останніх років про суттєвий вплив вітаміну D₃ на вуглеводний обмін, про ризик виникнення цукрового діабету типів 1, 2 та метаболічного синдрому у людей з дефіцитом вітаміну D₃ [2], представляло інтерес з'ясувати можливості пріоритетного впливу вітаміну D₃ або рівня кальціємії на стан вуглеводного обміну з метою визначення подальшої тактики запобігання ризикам порушення вуглеводного обміну різного ступеня.

*Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бульв. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна

Матеріали і методи

Дослідження проводили на щурах масою 70 ± 5 г, яких протягом двох місяців утримували на D-гіповітамінному раціоні зі збалансованим вмістом кальцію (1,2 %) та фосфору (0,7 %) за ДОСТом 11222-65.

У період акліматизації (1 тиждень) і під час експерименту тварини перебували у віварії при температурі 18-22°C, вологості 50-60 %, природному світловому режимі «день-ніч» у стандартних пластикових клітках [3]. Підбір тварин та формування груп проводили за методом «випадкових чисел» [4, 5]. Досліджувані препарати вітаміну D₃ вводили один раз на добу внутрішньошлунково за допомогою зонду. Об'єм дози препаратів становив 0,1 мл. Через 60 днів тварин розділили на 2 групи, одну з яких і далі утримували на D-гіповітамінній дієті (D-гіповітаміноз). Тваринам другої групи вводили по 70 МО вітаміну D₃ протягом 30 діб. Контрольна група тварин протягом усього часу дослідження отримувала фізіологічну дозу вітаміну D₃ (40 МО).

Рівень кальцію та глюкози у сироватці крові визначали за допомогою відповідних наборів фірми «Lachema» (Чехія), вміст фосфору в сироватці крові після осадження білків 12 % розчином трихлорооцтової кислоти – за методом Дусе [6], вміст 25-OHD₃ – за методом радіоконкурентного зв'язування М. М. Великого та співавт. [7], рівень інсуліну в сироватці крові – за допомогою радіоімунного аналізу набором «РІО-ІНС-ПГ¹²⁵» (ОП ИВОХ АН, Білорусія).

Усі маніпуляції з тваринами виконували під легким ефірним наркозом, без порушень норм гуманного поводження з лабораторними тваринами, що не суперечать загальноприйнятим біоетичним нормам та з дотриманням відповідних міжнародних положень стосовно проведення експериментальних робіт. Статистичну достовірність результатів оцінювали за допомогою програми «SigmaPlot2000» з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю між показниками вважали вірогідною при $P < 0,05$.

Результати і їх обговорення

Результати досліджень свідчать, що у групі щурів, які утримувались на D-гіповітамінному раціоні, діагностувалась гіпокальціємія та гіпофосфатемія внаслідок зниження вмісту 25-OHD₃ (табл. 1). Натомість, введення вітаміну D₃ у лікувальній дозі нормалізувало забезпеченість організму мінеральними компонентами та 25-OHD₃.

Результати визначення рівнів глюкози та інсуліну у сироватці крові у тварин піддослідних груп наведені у табл. 2.

У тварин, що утримувались на D-гіповітамінній дієті, більш ніж удвічі підвищувався рівень глюкози у сироватці крові і на 50% знижувався рівень інсуліну. У групі, яка отримувала лікувальну дозу вітаміну D₃, дослідні показники практично нормалізувалися. Таким чином, отримані результати свідчать про залежність синтезу інсуліну від забезпеченості організму вітаміном D₃. З метою підтвердження даного висновку в цих групах тварин проводили тест толерантності до глюкози.

Щурам, яких утримували протягом доби на голодній дієті, внутрішньовен-

Таблиця 1. Вміст 25-OHD₃, кальцію та фосфору в сироватці крові щурів ($M \pm m$)

Дослідні групи	25 ОHD ₃ нг/мл нмоль/л		Кальцій, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л
Контроль (n=6)	42,6±0,30	106,5±0,70	2,36±0,08	2,0±0,08
D-гіповітаміноз (n=6)	7,8±0,20*	19,5±0,50*	1,85±0,10*	1,57±0,04*
D-гіповітаміноз + D ₃ (n=6)	36,8±0,50**	92,0±1,20**	2,48±0,13**	2,10±0,10**

Примітка: * – різниця у порівнянні з контролем вірогідна ($P < 0,05$); ** – різниця у порівнянні з групою «D-гіповітаміноз» вірогідна ($P < 0,05$).

Таблиця 2. Вміст глюкози та інсуліну у сироватці крові щурів ($M \pm m$)

Дослідні групи	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, нмоль/л
Контроль (n=9)	6,7±0,20	5,98±0,25
D-гіповітаміноз (n=9)	14,1±0,30*	4,35±0,15*
D-гіповітаміноз+ D3 (n=9)	7,0±0,15**	5,21±0,11**

Примітка: * – різниця у порівнянні з контролем вірогідна ($P < 0,05$).

но вводили 40 % розчин глюкози в розрахунку 1,0 г на 1 кг маси тіла. Зміну рівня глюкози розраховували у відсотках відносно її початкового рівня, який приймали за 100 %. Вміст глюкози визначали перед додатковим введенням глюкози (нульова точка) та через 15, 30 та 60 хвилин після уведення. Кров відбирали під ефірним наркозом з ретробульбарного синуса ока.

Як видно з наведених результатів, у тварин з D-гіповітамінозом у точці максимуму рівень глюкози підвищувався на 80 % і навіть через 60 хвилин

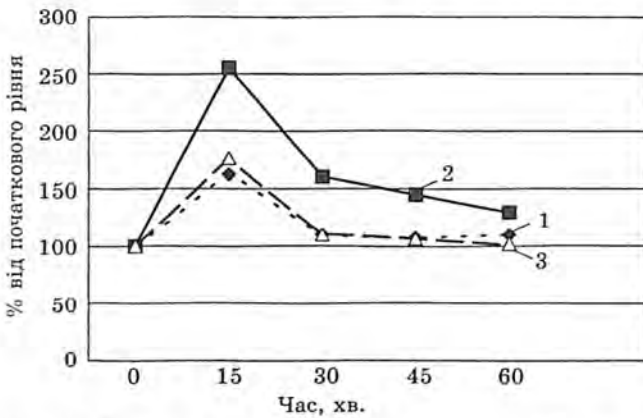


Рис. 1. Динаміка глікемії під час проведення тесту толерантності до глюкози у щурів з D-гіповітамінозом, які отримували вітамін D₃: 1 – контроль, 2 – D-гіповітаміноз, 3 – D-гіповітаміноз + 70 МО вітаміну D₃.

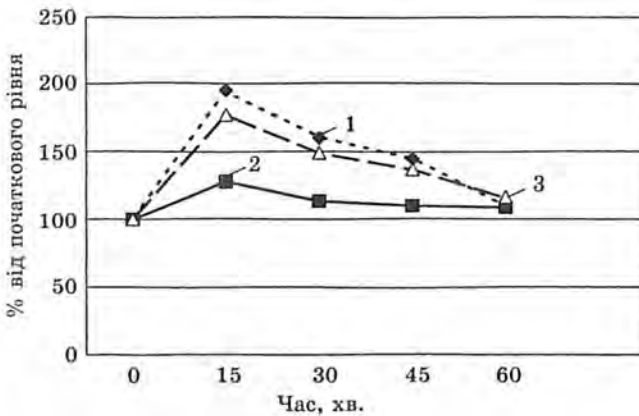


Рис. 2. Динаміка інсулінемії під час проведення тесту толерантності до глюкози у щурів з D-гіповітамінозом, які отримували вітамін D₃: 1 – контроль, 2 – D-гіповітаміноз, 3 – D-гіповітаміноз + 70 МО вітаміну D₃.

не повертався до базального рівня (рис. 1). У контрольній групі і групі, що отримувала вітамін D₃ в лікувальних дозах, характер глікемічної кривої однаковий. Отже, отримані нами результати чітко свідчать про порушення обміну вуглеводів у тварин з D-гіповітамінозом.

У щурів цих же груп у ті ж самі терміни визначали рівень інсуліну в сироватці крові (рис. 2).

У тварин з D-гіповітамінозом пік інсулінової секреції в точці максимуму інгібується на 46 % порівняно з його рівнем у тварин, які одержували вітамін D₃. Низький вміст інсуліну в сироватці крові супроводжується високим рівнем глюкози у тварин цієї групи.

Таким чином, на підставі наведених даних можна зробити висновок, що покращення кліренсу глюкози у тварин, які отримували вітамін D₃, виявилось наслідком підвищення секреції інсуліну. Проте, в цьому випадку не можна все ж виключити можливість існування механізму опосередкування вторинними факторами. Зокрема, до

них може бути віднесена калорійність їжі, оскільки дані літератури і наші власні спостереження свідчать про те, що призначення вітаміну D₃ часто супроводжується підвищенням споживання їжі. Проте перед проведенням тесту на толерантність до глюкози, тварини голодували впродовж доби, що усуває вплив цього чинника.

Регулятором секреції інсуліну можуть бути зміни вмісту кальцію та неорганічного фосфору в організмі. Відомо, що гіпофосфатемія інгібує функціональну активність підшлункової залози. Проте, дані літератури свідчать про те, що введення 1,25(OH)₂D₃ в кількості 0,26 пмоль відновлює секрецію інсуліну, не змінюючи рівень неорганічного фосфору [8].

З метою вивчення впливу кальцію на вуглеводний обмін і секрецію інсуліну щурів з D-гіповітамінозом утримували протягом 10 днів на дієті, збагаченій кальцієм та фосфором.

Як видно з наведених даних, утримання тварин на дієті з додатковим введенням мінеральних компонентів (1,4 % кальцію та 0,8 % фосфору) вірогідно нормалізує рівень кальцію у сироватці крові, але це не сприяє достовірному зниженню рівня глюкози та підвищенню вмісту інсуліну (табл. 3). Тобто, отримані результати дають можливість припустити, що підвищення вмісту кальцію у сироватці крові не спричиняє нормалізації секреції інсуліну та толерантності до глюкози.

Таблиця 3. Вплив кальцію на вміст глюкози та інсуліну в сироватці крові тварин з D-гіповітамінозом (M±m) n=9

Умови досліджу	Кальцій, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, нмоль/л
Контроль, n=9	2,36±0,08	6,7±0,20	5,98±0,25
D-гіповітаміноз, n=9	1,6±0,10*	14,5±0,30*	4,8±0,20*
D-гіповітаміноз + Ca, n=9	2,4±0,10	13,8±0,30	4,3±0,10

Примітка: * – різниця у порівнянні з групою «D-гіповітаміноз» вірогідна (P<0,05).

Отримані дані узгоджуються з даними літератури про відсутність впливу перфузії кальцію кролям з D-гіповітамінозом на нормалізацію толерантності до глюкози [9]. Крім того, доведено, що введення 1,25(OH)₂D₃ сприяє підвищенню концентрації кальцію у крові, проте гіпоглікемічний ефект метаболіту не залежить від підвищення рівня кальцію [10].

Висновок

Отримані результати свідчать про те, що недостатність забезпечення організму вітаміном D₃ супроводжується порушенням вуглеводного обміну, а саме: підвищенням рівня глюкози, зниженням інсуліну, що корелює зі зниженням рівня 25-OHD₃. Механізм регуляції секреції інсуліну вітаміном D₃ не залежить або залежить незначною мірою від рівня кальцію у сироватці крові.

Література

1. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, N 1, 26-34.
2. Penckofer S., Kouba J., Wallis D. E., Emanuele M. A.. Vitamin D and diabetes: let the sunshine // The Diabetes Educator. 2008, 34, N 6, 939-954.
3. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота з ними. К.: Авіцена, 2002. 156 с.
4. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических исследованиях. М.: Медицина, 1975. 295 с.

5. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
6. Duce B. J., Bessman S. P. A rapid nonenzymatic assay of 2,3-DPA in multiple specimen of blood // Arch. Environ. Health. 1973, 27, N 2, 112-115.
7. Великий М. М., Апуховська Л. І., Василевська В. М. та ін. Особливості гідроксилування холекальциферолу в печінці щурів в умовах D-гіпервітамінозу та дії α -токоферолу // Укр. біохім. журнал. 2010, 82, № 2, 67-74.
8. Апуховська Л. І., Антоненко Л. В., Никифорова Т. М. Особливості обміну вітаміну D₃ при порушенні функції підшлункової залози // Вісник Білоцерківського держ. аграрного університету. 2000, вип. 13, № 2, 8-12.
9. Nyomba B. L., Boillon R., De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in rabbit // Endocrinology. 1984, 115, 191-195.
10. Cade C., Norman A. W. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat // Endocrinology. 1987, 120, № 4, 1490-1497.

Исследование влияния витамина D₃ на углеводный обмен у крыс

Ю. И. Комиссаренко

*Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца,
г. Киев, 01601, Украина*

Изучались показатели уровня 25-гидроксикальциферола (25-OHD₃), уровня кальция, фосфора, глюкозы и инсулина в сыворотке крови крыс, получавших D-гиповитаминную диету и диету с добавлением витамина D₃. Результаты исследований свидетельствовали о том, что снижение уровня 25-OHD₃ сопровождалось уменьшением уровня инсулина и повышением содержания глюкозы, которые нормализовались при добавлении витамина D₃.

Ключевые слова: 25-гидроксихолекальциферол, кальций, фосфор, углеводный обмен, крысы.

The impact of vitamin D₃ on carbohydrate metabolism in rats

Yu. I. Komisarenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, 01601, Ukraine

The authors have analyzed the levels of 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OHD₃), calcium, phosphorus, glucose, and insulin in blood serum of rats. The animals had been kept on hypovitamin-D diet and received a ration with increased vitamin D₃ content. The results of investigations suggested that a low level of 25-OHD₃ was associated with a decreased level of insulin and increased glucose, which were normalized after addition of vitamin D₃.

Key words: 25-hydroxyvitamin D₃, calcium, phosphorus, carbohydrate metabolism, rats.

(Надійшла 20.10.2011)

НАУКОВІ АСПЕКТИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ ЙОДОДЕФІЦИТУ У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

М. Д. Тронько, М. О. Полумбрик*, В. І. Кравченко, Я. Г. Бальон

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна.

*Національний університет харчових технологій, м. Київ, 02192, Україна

В огляді наведені дані про метаболізм і фізіологічну роль йоду в організмі та описані основні шляхи подолання йодного дефіциту. Докладно описано вплив йодованої солі на якість харчових продуктів та розглянуті методи аналізу йоду в них.

Ключові слова: йод, йододефіцит, йодування продуктів харчування.

Йод – надзвичайно важливий для біосфери елемент, назва якого в перекладі означає фіолетовий, з огляду на колір газу, у вигляді якого він сублімується за кімнатної температури. Йод був вперше відкритий у 1811 році Б. Куртуа за щасливим збігом обставин, а саме при обробці сульфатною кислотою залишків морських водоростей. Це був другий після хлору галоген, який було відкрито, хоча за розповсюдженістю на Землі серед галогенів він посідає останнє місце. Основними джерелами цього елемента є рослини (0,01-1 мг/кг) і світовий океан (50-60 мкг/л), тоді як у питній воді його концентрація невелика і може змінюватись в широких межах – від 0,1 до 100 мкг/л [1]. Йодид-аніони у морській воді швидко окиснюються до молекулярного йоду, який потрапляє в повітря і повертається в ґрунт з атмосферними осадами. Проте йодний цикл в більшості регіонів неповний і занадто повільний, що зумовлює малу концентрацію йоду в питній воді, ґрунті, а також у повітрі.

Недостатнє споживання цього елемента людиною призводить до появи ряду розладів, з яких відомішим є збільшення розмірів щитовидної залози (ЩЗ) – зоб. Воно характерне не лише для людей, але й для тварин. Ще 4000 років тому китайські медики рекомендували вживати морські водорості для лікування зоба, хоча на той час власне йод і не був відомий. У 1831 р. Бусенго передбачив, що зоб можна повністювилікувати шляхом вживання йодованої води чи мінеральних сполук, які містять цей елемент [2, 3]. У 1896 р. Бауманн визначив взаємозв'язок між споживанням йоду і функціонуванням ЩЗ, а у 1914 р. Кендалл і в 1926 р. Харрінгтон описали комплекси гормонів, які продукуються ЩЗ за участі йоду, який є невід'ємним елементом для розвитку організму людини [1]. Добова потреба в йоді для дорослої людини незначна – всього 150 мкг йоду на добу, для дітей молодшого віку необхідність в йоді удвічі нижча, а для вагітних жінок – майже удвічі вища (250 мкг йоду на добу). Рекомендації ВООЗ щодо споживання йоду різними верствами населення наведені у таблиці 1.

Зважаючи на те, що концентрація йоду в більшості продуктів невелика, тільки регулярне використання морепродуктів в щоденному раціоні харчування може забезпечити потребу в ньому. Проте таке їх споживання при-

*Адреса для листування (Correspondence): Національний університет харчових технологій, вул. Володимирська, 68, м. Київ, 02192, Україна

Таблиця 1. Рекомендований рівень споживання йоду

Групи населення	Споживання йоду, мкг/день	Концентрація йоду в сечі за адекватного його споживання, мкг/л
Діти 0-5 років	90	100
Діти 6-12 років	120	100-199
Діти 12 років і дорослі	150	100-199
Вагітні жінки	250	150-249
Матері-годувальниці	250	100

таманне тільки декільком країнам світу (Японії, Ісландії), тому на Землі більше 2 млрд людей страждають від недостатнього надходження йоду в організм, з них – 285 млн учнів (36,4 % від загальної кількості) [4]. Найменша кількість осіб, які потерпають від нестачі йоду в організмі, припадає на Північну Америку (10,1 %), а найвищим показник йододефіциту є в країнах Європи (59,9 %). Фактично, нестача цього мікроелемента характерна для значних територій планети, а порушення, що виникають при цьому, стосуються усіх верств населення різного віку – від зародження дитини в утробі матері до осіб похилого віку, та охоплює цілий ряд станів, зумовлених дефіцитом йоду, а саме, гіпотиреоз, неплідність, викидні, мертвонародженість, вроджені вади розвитку, глухонімота, косоокість, підвищена перинатальна та дитяча смертність, кретинізм, затримка фізичного розвитку, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, підвищена чутливість до радіоактивного опромінення [1, 3-9]. На жаль, сумний перелік хвороб, викликаних дефіцитом йоду в організмі людини, не обмежується наведеним списком. За деякими даними, йододефіцит також пов'язаний з ожирінням, синдромом дефіциту уваги і гіперактивності, аутизмом, психічними розладами, фіброміалгією, злоякісними пухлинами тощо [3, 10, 11].

Останні дослідження вказують на те, що галогени, включаючи йод, впливають на ензиматичну активність галопероксидаз і зумовлюють продукування великої кількості активних метаболітів в організмі людини. В той час як важливість їх для ЩЗ відома вже доволі тривалий час, результати нещодавно проведених досліджень вказують на додаткову, складнішу роль галогенів, включаючи антиракову і антимікробну активність [1]. Крім того, йод критично важливий для синтезу гормонів ЩЗ – тироксину та трийодотироніну.

Йододефіцит – одна з основних причин неповноцінного розвитку дитини, і в списку біологічних і психологічних ризиків, з якими стикаються діти, йододефіцит посідає «почесне» третє місце [4]. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України, 80 % українських дітей мають ризик виникнення йододефіциту. Щорічно народжується близько 300 тис дітей, незахищених від незворотних наслідків, викликаних дефіцитом йоду. Дослідження, проведені науковцями ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» за підтримки Всесвітньої організації охорони здоров'я показали, що йододефіцит різного ступеня тяжкості притаманний населенню всієї території України. Для більшості областей, в тому числі, для м. Києва та Київської області, це йододефіцит легкого ступеня, для ряду територій – середнього (це стосується північних, деяких центральних і південних місцевостей), а для певних – навіть важкого ступеня (західні території України) [12-14].

Метаболізм та фізіологічна роль йоду

Дієтичний йод та неорганічні форми йоду швидко поглинаються в шлунку та кишечнику [1, 3, 6, 8]. Йодат, форма, яку застосовують для йодуван-

ня солі, у шлунково-кишковому тракті відновлюється до йодиду і швидко поглинається кровоносною системою. Йодид вільно в ній циркулює, не зв'язуючись з білками, і уловлюється ЩЗ і нирками. Йодид вилучається з останніх й виводиться з сечею. Організм людини звичайно містить 15-20 мг йоду, 70-80 % якого знаходиться у ЩЗ [1, 8]. До неї він потрапляє за допомогою активного транспорту, відомого як йодний насос, швидко проникаючи всередину фолікулярних клітин та в порожнину фолікулів [1, 6]. Його накопичення регулюється тиреостимулювальним гормоном або тиреотропіном, який синтезується в гіпофізі. Захоплюючи йод, фолікулярні клітини синтезують глікопротеїд тиреоглобулін, який потрапляє у порожнину фолікулів і стає доступним для синтезу гормонів [1, 6]. Тиреоїдна пероксидаза каталізує окиснення йодиду до активної форми I_2 і приєднання його до тирозину та тиреоглобуліну з утворенням моно- і дийодтирозину. Ці сполуки зумовлюють утворення трийодтироніну та тироксину. Зважаючи на значну кількість тиреоглобуліну у фолікулярних клітинах, концентрація йоду в них залишається високою. У формі йодиду знаходиться лише незначна його частка. Хоча концентрація йоду в ЩЗ є вищою, ніж в кровоносній системі, ця дивовижна здатність ЩЗ накопичувати значні кількості йоду дозволяє швидко забезпечити метаболічні потреби у тиреоїдних гормонах [1, 6].

Відокремити роль йоду від комплексної функції ЩЗ доволі складно. Гормони ЩЗ впливають на широке коло фізіологічних функцій різних органів – від печінки і нирок до серця і мозку. Тривалий час вважалося, що роль цих гормонів полягає в регулюванні енергогенеруючої ємності клітин шляхом біохімічних змін у мітохондріях. Нещодавно проведені дослідження вказують, проте, на дію таких гормонів на специфічні генетичні рецептори ядра клітин, можливо, за іншими, позаядерними, механізмами [1, 3, 6].

Тиреоїдні гормони впливають на синтез і секрецію гормону росту, посилюючи транскрипцію генів, що є визначальним у ранньому віці під час швидкого росту плода і для немовлят [1-9]. Вони відіграють важливу роль у секреції гормону росту, рості кісткової тканини та розвитку ембріона.

Тиреоїдні гормони сприяють продукуванню компонента тканин м'язів серця і скелета – міозину. Крім того, ці гормони впливають на скорочення м'язів шляхом генетичної перебудови поглинання кальцію клітиною. Тиреоїдні гормони мають значний анаболічний ефект. Недостатність цих гормонів у плода під час вагітності та в період новонародженості уповільнює ріст скелета. Із сучасних літературних джерел відомо, що дефіцит йоду в довкіллі супроводжується сповільненням фізичного росту людини та впливає на гармонійність фізичного розвитку. На відміну від гормону росту, тиреоїдні гормони контролюють не тільки лінійний ріст, але й диференціювання тканин і, в першу чергу, кісткової, у зв'язку з чим затримка росту за дефіциту тиреоїдних гормонів характеризується диспропорційним розвитком дитини. У клітинах печінки метаболізм вуглеводів, а також ліпогенез зумовлені змінами, індукованими цими гормонами. Гормони ЩЗ залучені у розвиток мозку: в експерименті на тваринах показано, що тиреоїдні гормони впливають на міграцію нейронів, дозрівання аксонів і беруть участь в рості дендритів, проте остаточний механізм їхньої дії ще не визначений [1, 6].

Вміст йоду в організмі залежить від кількості спожитого мікроелемента. У випадку достатнього його споживання вміст йоду в ЩЗ становить 10-20 мг, а при хронічному йододефіциті – до 200 мкг [1, 6, 8].

Шляхи подолання йододефіциту

Основними стратегіями попередження та контролю йододефіциту вважають універсальне йодування солі, збагачення харчових продуктів цим мікроелементом та споживання харчових продуктів, в яких міститься достатня його кількість [1, 3, 8, 9, 16-18]. Їжею, збагаченою йодом, традиційно вва-

жаються морепродукти, менші кількості цього елемента містяться в культурах зернових, які вирощували у ґрунті, збагаченому йодом, та м'ясі тварин, яких пасли на таких ґрунтах. Широкомасштабні дворічні дослідження вмісту йоду в харчових продуктах, які виготовляються в Швейцарії, засвідчили, що найбільша кількість його міститься в морській рибі (0,39-6,9 мкг/г) [18]. Також значна частина йоду присутня у молоці і молочних продуктах (0,15-2,1 мкг/г), яйцях (у жовтку 0,7-2,6 мкг/г), а найнижча його кількість міститься у їжі рослинного походження (0,002-0,7 мкг/г) [18]. З огляду на це, дещо незрозумілими є поради народної медицини, яка рекомендує при захворюваннях ЩЗ вживати овочі і фрукти, збагачені на йод, зокрема редьку, банани, капусту тощо, у яких йод знаходиться у фізіологічно доступній органічній формі. Спекулятивними виглядають також висловлювання деяких спеціалістів про нібито особливі властивості органічного йоду та відсутність негативних наслідків при надмірному його споживанні. Фактичні дані свідчать про тотожність ефектів органічної та неорганічної форм йоду [19-21]. Помірні кількості йоду містять гриби та горіхи, а також заморожені і консервовані продукти, навіть незважаючи на відносно значну кількість йодованої солі, яку застосовують під час їх виробництва [18]. Цікаво, що наявність йоду в сири не пов'язана з його присутністю у вихідному молоці, зважаючи на перехід основної частини йоду в сироватку при відділенні сиру від неї [17]. Значний вміст йоду в сири забезпечує використання йодованої солі. Вміст йоду у питній воді варіює від 0,1-2 мкг/л в ендемічних районах до 2-15 мкг/л – у неендемічних. У рафінованому цукрі вміст йоду становить менше 1 мкг/кг, а у неочищеному жовтому його концентрація сягає 30 мкг/кг [1].

В різних країнах кількість йоду, яку отримує людина, різна. Так, у США людина отримує від споживання молочних і м'ясних виробів (включаючи рибу) в середньому 534 і 103 мкг йоду на день, відповідно, а у Великій Британії – 92 та 36 мкг йоду на день [1]. Слід визнати, що такий спосіб забезпечення йодом може бути ефективним лише в країнах, де така їжа є доступною для всіх верств населення, а вміст йоду в ній – достатній.

При розробці технологій харчових продуктів, збагачених йодом, намагаються ввести до їх складу й інші активні інгредієнти [3]. Так, в Індії цукор збагачується не лише йодом, а й залізом, у Таїланді до вермішелі крім цих двох мікроелементів додається ще й вітамін А. На Філіппінах маргарин збагачується йодом, залізом, вітамінами А і В₁, ω -3- та ω -6-ненасиченими жирними кислотами [3].

Основними носіями йоду та інших важливих мікроелементів і мікро-нутриєнтів у дитячому харчуванні є борошняні кондитерські вироби та безалкогольні напої [3, 8]. З урахуванням нормативів ВООЗ, які для дітей дошкільного віку становлять 90 мкг на день, дітей віком до 12 років – 120 мкг на день, а дітей старшого віку – 150 мкг на день, розроблено технології таких продуктів. Такий підхід до терапії йододефіциту часто ускладнюється з огляду на взаємодію активних компонентів між собою, що неодмінно призводитиме до зменшення як кількості активних речовин, так і їх біодоступності. Крім того, ускладнюється аналітична процедура визначення мікро-нутриєнта в харчових продуктах. Загалом цей метод є досить ефективним і забезпечує необхідну кількість йоду для дітей і вагітних жінок [3].

Іншим способом забезпечення населення мікроелементами, включаючи йод, є збагачення харчових продуктів інгредієнтами, які містять значну його кількість. Так, в Україні розроблені технології харчових продуктів із застосуванням морських водоростей [22]. Заслуговує на увагу рослина зірочник середній (*Stellaria media*), вміст йоду в якій становить 360-700 мкг на 100 г сухої маси [23]. Розроблені також біологічно активні добавки: «Барба-йод», «Еламін», які з успіхом використовуються в терапії [22]. Проте споживання

цих продуктів і добавок, на жаль, носить спорадичний характер, а вміст в них активного йоду суттєво змінюється в залежності від вихідної сировини. Наведені вище методи забезпечення організму йодом не є універсальними і використовуються лише як доповнення до основного засобу, який полягає у йодуванні харчової солі і використанні її у технологіях різних харчових продуктів.

Йодовану харчову сіль було вперше запропоновано використовувати у 20-х роках минулого століття у США та Швейцарії [2]. Цікаво, що в одних країнах, таких як Канада, йодування є обов'язковим, а в інших, зокрема у США, – добровільним. Йодування солі, яке передбачає збагачення кухонної солі KI та/або KIO₃, вважається найефективнішим методом, зважаючи на зниження частки йодовмісних харчових продуктів, таких як морська риба, і зменшення концентрації йоду в них [3, 8, 9, 22]. ВООЗ надає перевагу KIO₃, завдяки його вищій, порівняно з йодидом калію, стабільності [8]. Молочні вироби істотно покращують йодний профіль лише тоді, коли молоко отримують від корів, які споживали корми, збагачені йодом [8]. Цей спосіб, зокрема, досить ефективний в країнах із високим споживанням молока. Так, в Німеччині 40 % йоду люди отримують при споживанні молочних продуктів. Крім того, на тих підприємствах молочної і хлібопекарської промисловості, на яких застосовують йодофори в якості антисептиків, концентрація йоду в продуктах вища [24]. Слід зазначити, що цей підхід до вирішення проблеми є досить ефективним, адже з 1993 по 2007 рік кількість країн, які потерпають від йододефіциту, зменшилась з 110 до 47 [25]. В тих країнах, де питання йододефіциту почали вирішувати раніше, насамперед, шляхом використання йодованої солі, тобто у скандинавських країнах, Австралії, США та Канаді, до 90-тих років минулого століття вдалось забезпечити адекватне споживання населенням цього мікроелемента [26].

Рівень збагачення солі йодом в різних країнах світу не однаковий. Як видно з таблиці 2, в європейських країнах він становить від 8 до 69 мг йоду на 1 кг солі, а в африканських країнах – 100 мг/кг [8]. Лише в США застосовують KI (0,006-0,01 %) та CuI (до 0,01 %), а також стабілізатори. В якості останніх виступають глюкоза (звичайно, у кількості 0,0374 %) і тіосульфат натрію Na₂S₂O₃·5H₂O (до 0,1 %), а також сода Na₂CO₃ та фосфат кальцію Ca₃(PO₄)₂ [2]. Йодування солі проводиться таким чином, щоб забезпечити щоденне споживання йоду в кількості, принаймні, 100 мкг. Універсальне йодування солі дозволило розробити ефективні стратегії збагачення харчових продуктів цим мікроелементом. Йодування солі передбачає використання йодиду чи йодату калію у кількостях, на декілька порядків менших за гранично допустиму дозу [27].

Враховуючи, що основну кількість солі людина отримує при споживанні хлібобулочних виробів, саме вони часто обираються як носій йоду. Так, використання йодованої солі в технології виробництва хліба дозволило значно покращити йодний профіль у Нідерландах та Данії [28].

Вміст йоду в грудному молоці жінок, які проживають у йододефіцитних регіонах, досить низький і становить 9-32 мкг/л, проте при споживанні йодованої солі концентрація йоду в молоці підвищується [25]. Так, в Німеччині внаслідок йодної профілактики вона збільшилась з 14 мкг/л у 1982 р. до 95 мкг/л у 1996 р. [29, 30]. Вважається, що споживання йодованої солі, яка містить 10-20 мкг KI/кг солі, матерями-годувальницями, подвоює концентрацію цього елемента в грудному молоці [29]. Проте існують публікації, що в деяких країнах, зокрема в Саудівській Аравії, споживання йодованої солі, хоча і веде до збільшення кількості йоду в сечі, не змінює його концентрацію в грудному молоці [30, 31]. На нашу думку, такі дані вимагають більш глибокого осмислення або перевірки.

Таблиця 2. Рекомендований рівень йодування солі в деяких країнах

Країна	Форма йодування	Вміст йоду в солі, мг/кг
Австрія	KI, KIO ₃	20
Австралія	KI, KIO ₃	25-65
Албанія	KI	25
Болгарія	KI	19-32
Боснія і Герцеговина	KI	20-30
Ботсвана	KIO ₃	50
Камерун	KIO ₃	100
Гвінея	KIO ₃	30-50
Греція	KI	40-60
Данія	KI	8-13
Ірландія	KI	25
Італія	KI	30
Іспанія	KI, KIO ₃	51-69
Конго	KIO ₃	80-100
Македонія	KIO ₃	20-30
Нідерланди	KI	50
Польща	KI	20-40
Португалія	KI	20
Румунія	KIO ₃	15-25
Словенія	KI	20-30
Словаччина	KIO ₃	19
США	CuI, KI	75
Угорщина	KIO ₃	15
Фінляндія	KI	21-26
Франція	NaI	10-15
Хорватія	KI	20-30
Чехія	KIO ₃	20-34
Швеція	KI	50
Швейцарія	KI	20

Зниження ефективності вживання йодованої солі в щоденному раціоні харчування пов'язане з: недостатньою обізнаністю населення про негативні наслідки йододефіциту для здоров'я та про необхідність додаткового споживання йоду шляхом використання йодованої солі; ускладненою системою доставки солі до споживача, що унеможлиблює забезпечення нею населення за короткий термін; недостатнім споживанням йодованої солі дітьми та вагітними жінками, які є основними групами ризику. При надлишковому споживанні йоду виникає ряд ускладнень, зокрема автоімунний тиреоїдит, йод-індукований тиреотоксикоз. Крім того, існують ситуації, що вимагають обмеження вживання солі, зокрема гіпертензія та патологічна вагітність. Це викликає дискусію навколо доцільності споживання неорганічних сполук йоду і заміни їх на органічні сполуки, які на думку деяких дослідників, є «зручнішою» формою, при використанні якої організм засвоює лише потрібну йому кількість йоду [3]. Наведені висновки не підкріплені результатами клінічних досліджень. За деякими даними, надлишкове споживання йодоказеїну також може викликати йод-індукований ятрогенний гіпертиреоз [32]. Наявність деяких захворювань, спричинених споживанням йодованої солі, пояснюється насамперед збільшенням кількості спожитої солі, а не неоргані-

нічних сполук йоду (йодиду або йодату), які вони містять, що, як відомо, є суттєвим ризиком виникнення і розвитку серцево-судинних і онкологічних захворювань. У випадках обмеження кількості солі компенсація для достатнього надходження йоду в організм досягається шляхом додаткового використання засобів групової йодної профілактики.

Ефективність дії йодованої солі також знижується при споживанні специфічних продуктів, які сприяють розвитку зоба, таких як боби сої та кава, а також дефіциту інших мікроелементів, зокрема селену [3, 33]. Тому крім йодованої солі використовують йодовану воду та йодовані олії, такі як Ліпйодол (йодована макова олія), Йодіол (йодована арахісова олія) [34], соняшникова олія з добавкою йоду.

В Україні середнє споживання йоду становить близько 90 мкг на день, причому для деяких місцевостей воно становить менше 50 мкг на день. Така низька кількість спожитого йоду значно збільшує ризики виникнення зоба, погіршення фізичного та інтелектуального розвитку населення та загального стану його здоров'я.

Слід відмітити, що на певну увагу спеціалістів заслуговує питання щодо токсичності різних харчових добавок, які вміщують йод. Фізіологічні можливості організму щодо цього елемента дуже широкі: від рекомендованої ВООЗ оптимальної дози йоду до 200 мкг та до споживання до 2000-3000 мкг на добу, як це спостерігається в Японії. В умовах ліквідації йододефіциту максимально допустимою дозою йоду вважається 500 мкг на добу.

Вплив йодованої солі на якість харчових продуктів

Солі йоду доволі нестабільні, вони частково руйнуються з виділенням йоду, який втрачається під час обробки при виготовленні харчових продуктів. Частка йоду, яка залишається у таких продуктах, досліджена недостатньо детально. Згідно з висновками ВООЗ [7, 8] вважається, що 20 % йоду втрачається в період від виготовлення йодованої солі до доставки споживачу і 20 % йоду – під час виготовлення харчових продуктів з використанням йодованої солі.

Наведені дані є умовними, усередненими. Для забезпечення щоденного споживання людиною йоду у кількості 150 мкг, його концентрація повинна знаходитись в межах 20-40 мг йоду на 1 кг солі [8].

Втрати йоду, зумовлені процесами обробки харчових продуктів, залишаються предметом дискусій. Групою індійських вчених в ході проведених у 1995 р. досліджень було встановлено, що різні процеси обробки харчових продуктів призводять до втрат від 6 до 37 % йоду [35], а саме: варіння – 37 %; обробка парою – 20 %; випікання під тиском – 20 %; глибоке жарення – 20 %; обжарювання – 6 % втрат.

В інших дослідженнях було показано, що під час варіння втрачається до 70 % йоду [36]. Додавання часнику, перцю чилі, чорного перцю та інших гострих приправ також суттєво знижує частку цього елемента [37]. Проведені у 2011 р. визначення втрат йоду під час використання різних методів обробки сировини при виготовленні харчових продуктів вказують на суттєве зниження кількості цього елемента при застосуванні варіння під тиском (від 40 до 51 %), а найменша кількість йоду втрачається під час обжарювання. На думку авторів, температура обробки практично не впливає на втрати йоду, а найбільше значення має вологість гарячого повітря [38]. За своєю природою сіль гігроскопічна, і, поглинаючи воду з середовища, втрачає йод. Важливим чинником втрати йоду є також тривалість обробки, зростання якої неодмінно призводитиме до суттєвого падіння вмісту йоду в харчових продуктах [38].

Сполуки, які застосовують для йодування солі, а саме йодид та йодат калію, є сильними відновником і окисником, відповідно. Тобто, при виготовленні харчових продуктів ці сполуки потенційно можуть викликати такі

реакції: утворення пігментів, які поглиблюють колір виробів; збільшення швидкості реакцій окиснення, а відтак, зменшення терміну придатності готових виробів; зниження біодоступності йоду та інших важливих харчових речовин [7].

Низка проведених досліджень вказує на слабкий вплив йодованої солі на якість харчових продуктів, які виготовляються за її участі. Так, при отриманні швейцарських сирів Ементаль та Гауда не було помічено жодних змін органолептичних характеристик виробів [8]. Йодована сіль не змінює сенсорні характеристики широкого спектра м'ясних виробів [8, 39]. Вона не впливає на якісні характеристики консервованих продуктів, таких як томатний сік, зелений горошок, солодка кукурудза, звичайна та консервована кисла капуста. Але тіосульфат натрію, який застосовують як стабілізатор йодованої солі, викликає поступову корозію металевих банок [8]. В той же час, додавання до молока йоду у вигляді йодату калію в концентрації 0,127 мМ зумовлює протеоліз казеїну в процесі ультрапастеризації молока. Зниження вмісту йоду до 0,067 мМ дозволяє позбутись цього негативно-го явища [8, 40]. Севенантс та Сандерс знайшли, що під час виготовлення кексів відбувається реакція між йодидом та крезолом, який є основним компонентом лимонного ароматизатора, тому вміст йоду в готових виробках знижується [8, 41].

Аналіз йоду в харчових продуктах

Визначення йоду в різних харчових продуктах (як і в інших біологічних зразках) є надзвичайно складним завданням, яке вимагає як капіталовкладень у технічне оснащення, так і щоденних витрат. Для визначення вмісту йоду в харчових продуктах використовують різні методи, зокрема титриметричний, фотометричний, вольтамперометричний, високоефективної рідинної хроматографії тощо. Зараз для визначення йоду в основному застосовують два нові найточніші методи: нейтронний активаційний аналіз або комбіновану іонну хроматографію з індукційно приєднаним плазмовим мас-спектрометром [8, 42]. Останній достатньо широко застосовують в європейських країнах для аналізу вмісту йоду в харчових продуктах. Проте, всі методи, за виключенням ядерного активаційного аналізу (ЯАА), не є селективними, оскільки на результати визначення накладається ефект впливу інших компонентів, а також вони вимагають проведення процедур концентрування і розділення, що спричиняє втрати йоду. Одним з найперспективніших вважається метод ЯАА, який полягає в опроміненні зразка ядерними частинками з подальшим визначенням виду утворених радіонуклідів за їх періодами напіврозпаду і енергіями опромінення. Зважаючи на відносно невеликий період напіврозпаду ізотопу ^{128}I (25 хв), тривалість опромінення має бути обмежена, інакше, з огляду на ефект Комптона, на точність визначення впливатимуть продукти активації інших елементів, а саме Na, K, Cl, Mn та Br. Це унеможливує визначення малих кількостей йоду в біологічних зразках, та харчових продуктах. Для вирішення цієї проблеми використовується епітермальний ЯАА. Теплові нейтрони, які звичайно становлять 90-95 % нейтронного потоку, поглинаються абсорберами бором та кадмієм. Внаслідок цього залишаються лише епітеплові і швидкі нейтрони. Метод епітермального ЯАА з успіхом застосовують для аналізу різних біологічних зразків, зокрема харчових продуктів, мозку людини, рослин, морських організмів тощо [42].

Цей метод є перспективним для аналізу вмісту йоду в молочних продуктах, продуктах дитячого харчування, оздоровчого і профілактичного призначення та в йодованій солі. Автори вказують на високу чутливість методу. Межі детекції йоду в харчових продуктах становлять 0,02-0,6 мг/кг, а в солі – 5 мг/кг.

Висновки

Дефіцит йоду в організмі є не лише медичною проблемою, але має й негативні соціальні та економічні наслідки. Лише в Бельгії витрати на лікування вузлового зоба становлять 40 млн євро на рік [28]; в Німеччині медичні витрати, пов'язані з лікуванням йододефіциту, становлять 1 млрд доларів на рік; в Україні за деякими даними втрати лише від зниження продуктивності праці, пов'язані з йододефіцитом, складають близько 40 млн гривень на рік.

Йодування солі справедливо вважається основним і ефективним засобом забезпечення організму людини йодом. В літературі часто з'являються досить контрверсійні погляди щодо цього. Широко відомим є висловлювання одного з індійських «спеціалістів» в галузі харчування, який вважав, що йодування солі є ніщо інше, як змова західної цивілізації проти Індії. Інші вважають, що у зв'язку зі збільшенням споживання молочних продуктів, морської риби та водоростей відпала необхідність у споживанні йодованої солі, але світовий досвід підтверджує необхідність масової йодної профілактики.

Вперше йодування солі як метод терапії захворювань ЩЗ почали використовувати майже 100 років тому. Усі європейські сусіди нашої країни визначились з необхідністю йодування солі, а також щодо кількості і форм йодування. На жаль, в Україні до цього часу не прийнято Національну програму боротьби з йододефіцитом, на законодавчому рівні не встановлені межі збагачення йодидом чи йодатом калію харчової солі, що загалом значно звужує можливості профілактики та комплексної терапії цього захворювання. Прийняття такої програми повинно передбачати постійний моніторинг не тільки споживання йоду населенням, але й вмісту його в солі та харчових продуктах. Звичайно на ринку в Україні присутні як йодована сіль, так і харчові продукти, збагачені йодом. Але вміст ефективного йоду в них часто невідомий, а доцільність споживання таких продуктів доволі сумнівна. Крім того, необхідно провести комплексні дослідження вмісту йоду в харчових продуктах в різних регіонах країни з метою встановлення ефективних дієтичних рекомендацій.

Зусилля технологів харчових виробництв в найближчі роки будуть спрямовані на розробку багатофункціональних харчових добавок, які дозволяють одночасно збагатити продукти йодом, а також залізом, селеном, кальцієм тощо. Особливу увагу також необхідно приділити розробці технологій продуктів дитячого харчування, збагачених не лише йодом, а й іншими мікроелементами, зважаючи на їх значення для розвитку людини саме у ранньому віці. Ці вироби також дуже корисні для вагітних жінок. Вплив йодованої солі на якість харчових продуктів, в технології яких її застосовують, незначний, а в більшості випадків – зовсім відсутній. Питання необхідності йодування всіх типів харчової солі піддається дискусії, але зважаючи на дефіцит цього елемента в усіх областях України, такий підхід є виправданим.

Література

1. Encyclopedia of human nutrition, 2nd edition / B. Caballero, L. Allen, A. Prentice (eds). Oxford: Elsevier, 2005. 2000 p.
2. Dasgupta P., Liu Y., Dyke J. V. Iodine nutrition: iodine content of iodized salt in the United States // Environ. Sci. Technol. 2008, 42, 1315-1323.
3. Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects / Preedy V. R., Burrow G. N., Watson R. R. (eds). San Diego: Academic Press, 2009. 1344 p.
4. Melse-Boonstra A., Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development // Best Prac. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 24, 29-38.
5. Costeira M. J., Oliveira P., Santos N. C. et. al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region // J. Pediatr. 2011, 159, 447-453.

6. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія. Донецьк: Видавець Заславський О. Ю., 2010. 224 с.
7. WHO Global Database on Iodine Deficiency «Iodine status worldwide». Geneva, 2004. 48 p.
8. Winger R. J., Konig J., House D. A. Technological issues associated with iodine fortification of foods // Trends Food Sci. Technol. 2008, 19, 94-101.
9. Zimmermann M. B. Symposium on geographical and geological influences on nutrition. Iodine deficiency in industrialised countries // Proc. Nutr. Soc. 2010, 69, 133-143.
10. Verheesen R. H., Schweitzer C. M. Iodine deficiency, more than cretinism and goiter // Med. Hypotheses. 2008, 71, 645-648.
11. Sullivan K. M. Iodine deficiency as a cause of autism // J. Neurol. Sci. 2009, 276, 202.
12. Tronko M., Kravchenko V., Fink D. et. al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl accident, experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases // Thyroid. 2005, 15, N 11, 1291-1297.
13. Кравченко В. І., Ткачук Л. А., Турчин В. І. та ін. Споживання йодованих продуктів та стан йодної забезпеченості населення України // Доп. НАН України. 2005, № 10, 188-194.
14. Лузанчук І. А., Кравченко В. І., Турчин В. І. Ендемія зоба серед дітей Харківської, Дніпропетровської, Донецької областей і Автономної республіки Крим // Ендокринологія. 2004, 9, № 2, 246-253.
15. Pandav C. S. Iodine Deficiency Disorders in India: the ICCIDD perspective // IDD Newsletter. 2005, 21, 4-6.
16. Report of a WHO expert consultation. «Salt as a vehicle for fortification». Geneva: WHO, 2008. 27 p.
17. Ristic-Medic D., Piskackova Z., Hooper L. et al. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review // Am. J. Clin. Nutr. 2009, 89, 2052s-2069s.
18. Haldimann M., Alt A., Blanc A. et. al. Iodine content of food groups // J. Food Compos. Anal. 2005, 18, 461-471.
19. Emdur P. J., Jack M. M. Iodine-induced neonatal hypothyroidism secondary to maternal seaweed consumption: A common practice in some Asian cultures to promote breast milk supply // J. Paed. Child Health. 2011, 47, 750-752.
20. Miyai K., Tokushige T., Kondo M. et. al. Suppression of thyroid function during ingestion of seaweed «Kombu» (Laminaria japonica) in normal Japanese Adults // Endocrine J. 2008, 55, 1103-1108.
21. Muessig K., Thamer C., Bares R. et. al. Iodine-induced thyrotoxicosis after ingestion of kelp-containing tea // J. Gen. Internat. Med. 2006. 21, C11-C14.
22. Технологія продуктів харчування функціонального призначення. За ред. М. І. Пересічного. К.: КНТЕУ, 2008. 717 с.
23. Спирохман І. В., Палько Н. С. Тістечка, збагачені йодом // Наук. праці НУХТ. 2010, № 33, 48-50.
24. Franke K., Meyer U., Wagner H. et. al. Influence of various iodine supplementation levels and two different iodine species on the iodine content of the milk of cows fed rapeseed meal or distillers dried grains with solubles as the protein source // J. Dairy Sci. 2009, 92, 4514-4523.
25. Andersson M., de Benoist B., Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status // Best Prac. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 24, 1-11.
26. Zimmermann M. B., Jooste P. L., Pandav C. S. Iodine-deficiency disorders // Lancet. 2008, 372, 1251-1262.
27. Burgi H., Schaffner T. H., Seiler J. P. The toxicology of iodate: a review of the literature // Thyroid. 2001, 11, 449-456.
28. Moreno-Reyes R., van Oyen H., Vandevijvere S. Optimization of iodine intake in Belgium // Anal. Endocrinol. 2011, 72, 158-161.
29. Azizi F., Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition // Clin. Endocrinol. 2009, 70, 803-809.
30. Meng, W., Schindler A. Nutritional iodine supply in Germany. Results of preventive measures // Zeitschrift Fur Arztliche Fortbildung Und Qualitätssicherung. 1997, 91, 751-756.

31. Trabzuni D. M., Ibrahim H. S., Ewaidah, E. H. An assessment of iodine status of Saudi lactating mothers and its relation to iodine intake in Riyadh City // *Ecol. Food Nutr.* 1998, **37**, 297-230.
32. Donega P., Gallerani M., Vigna G. et. al. Reversible hyperthyroidism and cardiomyopathy caused by consumption of iodocasein // *Am. J. Med. Sci.* 2000, **320**, 148-150.
33. Divi R. L., Chang C. H., Doerge D. R. Anti-thyroid isoflavones from soybean. Isolation, characterization, and mechanisms of action // *Biochem. Pharmacol.* 1997, **54**, 1087-1096.
34. Untoro J., Schultink W., Gross R. et.al. Efficacy of different types of iodised oil // *Lancet.* 1998, **351**, 752-753.
35. Goindi, G., Karmarkar M. G., Kapil U. et. al. Estimation of losses of iodine during different cooking procedures // *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* 1995, **4**, 225-227.
36. Verma M., Raghuvanshi R. S. Dietary iodine intake and prevalence of iodine deficiency disorders in India // *J. Nutr. Environ. Med.* 2001. **11**, 175-180.
37. Chavasit V., Malaivongse P., Judprasong K. Study on stability of iodine in iodated salt by use of different cooking model conditions // *J. Food Compos. Anal.* 2002, **15**, 265-276.
38. Rana R., Raghuvanshi R. S. Effect of different cooking methods on iodine losses // *J. Food Sci. Technol.* 2011. <http://www.springerlink.com/content/j7273405681w2q72>.
39. Wirth F., Kuhne D. Manufacture of iodinated meat products // *Fleischwirtschaft.* 1991, **71**, 1377-1380.
40. Skudder P. J., Thomas E. L., Pavey J. A. et. al. Effects of adding potassium iodate to milk before UHT treatment. I. Reduction in the amount of deposit on the heated surfaces // *J. Dairy Res.* 1981, **48**, 99-113.
41. Sevenants M. R., Sanders R. A. Anatomy of an off-flavor investigation: the «Medicinal» cake mix // *Anal. Chem.* 1984, **56**, 293-298.
42. Bhagat P. R., Acharaya R., Nair A. G. C et. al. Estimation of iodine in food, food products and salt using ENAA // *Food Chem.* 2009, **115**, 706-710.

Научные аспекты решения проблемы йододефицита у населения Украины

Н. Д. Тронько, М. О. Полумбрик*, В. И. Кравченко, Я. Г. Бальон

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина.

**Национальный университет пищевых технологий, г. Киев, 02192, Украина*

В обзоре приведены данные о метаболизме и физиологической роли йода в организме и описаны основные пути преодоления йодного дефицита. Детально описано влияние йодированной соли на качество пищевых продуктов и рассмотрены методы анализа йода в них.

Ключевые слова: йод, йододефицит, йодирование продуктов питания.

Scientific aspects of solution of iodine deficiency problems in the population of Ukraine

M. D. Tronko, M. O. Polumbryk*, V. I. Kravchenko, Ya. G. Balyon

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

**National University of Foodstuff Technologies, Kyiv, 02192, Ukraine*

The authors of the review present data on the metabolism and physiological role of iodine in the body and describe the main ways of eliminating iodine deficiency. They describe in detail the impact of iodized salt on foodstuff quality and review the methods of iodine analysis in foodstuffs.

Key words: iodine, iodine deficiency, foodstuff iodination.

(Надійшла 27.09.2011)

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ НИЗЬКОРОСЛОСТІ У ДІТЕЙ З ПЕРЕДЧАСНИМ СТАТЕВИМ ДОЗРІВАННЯМ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДАНІ)

О. В. Большова*, О. Я. Самсон, Н. А. Спринчук,
Д. І. Дерев'яно, Г. А. Дерев'яно, О. А. Вишневська,
В. А. Музь, І. В. Лукашук, В. Г. Пахомова, Т. А. Пелешук

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

В огляді наведено і проаналізовано результати численних клінічних досліджень, присвячених проблемам корекції низькорослості у дітей, які страждають на справжній передчасний статевий розвиток (ПСР). Представлені власні дані про результати застосування препаратів рекомбінантного гормону росту і аналогів рилізінг гормону лютеїнізуючого гормону (ЛГ-РГ) у дітей з ПСР і несприятливим прогнозом зросту.

Ключові слова: низькорослість, передчасний статевий розвиток, діти, рекомбінантний гормон росту, аналоги ЛГ-РГ, лікування.

Статеве дозрівання – період, впродовж якого в організмі відбуваються суттєві гормональні зміни, налаштовується активна взаємодія між гіпоталамусом, гіпофізом та гонадами і з'являються вторинні статеві ознаки (ВСО). Зазвичай його тривалість становить близько 2-3 років.

У дитячому віці рівні фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в крові низькі і практично не визначаються; в препубертатний період вони починають повільно зростати. До початку пубертації невеликої кількості статевих стероїдів вистачає для гальмування секреції гормонів гіпоталамуса і гіпофіза. З початком статевого дозрівання гіпоталамічні центри регуляції стають усе менш чутливими до гальмівної дії статевих стероїдів. Внаслідок цього рівні ЛГ і ФСГ в крові підвищуються, гормони стимулюють функцію гонад і встановлюється новий гомеостатичний рівень – гонадархе. Вважають, що це зниження чутливості гіпоталамуса важливе для початку пубертації. У дівчаток в цей період різке збільшення продукції ФСГ передують збільшенню концентрації естрадіолу (E_2) в плазмі крові. У хлопчиків значному підвищенню рівня тестостерону (Т) передують зростання продукції ЛГ. Синергізм ФСГ і ЛГ сприяє змінам в гонадах, що спостерігаються в цей період. Під час пубертації суттєво зростає концентрація статевих гормонів, які обумовлюють появу ВСО, мають потужний анаболічний ефект і прискорюють лінійний ріст [1].

Впродовж пубертатного періоду в здорових дітей підвищується рівень статевих гормонів, і у відповідь на це відбувається зростання продукції гормону росту (ГР), що сприяє прискоренню росту підлітка (від 10 до 15 см на рік). Статеві гормони (перш за все, естрогени) прискорюють процеси диференціювання кісток, у результаті чого відбувається злиття епіфізарних щілин і припиняється ріст. Кінцевий зріст (КЗ) дорослої людини залежить від термінів початку і тривалості пубертатного періоду. Пубертатний стрибок росту є «відповідальним» приблизно за 20 % КЗ дорослої людини. Терміни початку й характер перебігу пубертації генетично детерміновані [2].

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

У процесі статевого дозрівання певну роль відіграють також андрогени кори надниркових залоз (адренархе). Рівні дегідроепіандростерону і його сульфату в крові починають зростати ще до появи найперших клінічних ознак, та передують (приблизно у віці 6 років) збільшенню концентрації гонадотропінів, Т або Е₂, причому, у дівчаток швидше, ніж у хлопчиків.

Початок статевого дозрівання має досить широкі вікові межі. У 95 % здорових дівчаток ВСО починають з'являтися з 8,5-13 років, у 95 % здорових хлопчиків – у віці 9,5-13,5 років. Першим проявом статевого дозрівання у 85 % дівчаток є збільшення грудних залоз (телархе), у 15 % – поява волосся на лобку. Перша менструація (менархе) зазвичай відбувається у віці від 10 до 16 років (в середньому 12,8 років), тобто через 18-24 міс після початку збільшення грудних залоз. У перші 1-2 роки після менархе цикли можуть бути ановуляторними. Інтенсивний ріст тіла у дівчаток (ростовий стрибок до 20 см), на відміну від хлопчиків, починається рано, паралельно зі збільшенням молочних залоз, і майже закінчується з настанням менархе [2].

Статевий розвиток у хлопчиків відбувається поступово і починається зі зникнення підшкірного жиру в калитці, появи її пігментації і численних дрібних складок. Яечка збільшуються в об'ємі і опускаються на дно калитки, починається збільшення статевого члена. Оволосіння лобка спочатку має жіночий тип, а з 16-17 років переходить на чоловічий. З'являється волосся в аксиллярних областях, пушок на верхній губі, щоках і підборідді поступово замінюється стрижньовим волоссям. Збільшується передміхурова залоза, починає нагрубати тканина молочної залози, соски набувають конічної форми (юнацька гінекомастія) та збільшуються. Спонтанна регресія пубертатної гінекомастії настає протягом декількох місяців, і лише в рідкісних випадках нагрубання зберігається більше 2 років. Збільшується гортань, відбувається мутація голосу, часто з'являється вугревий висип. Паралельно посилюються процеси сперматогенезу, хоча повноцінна репродуктивна функція формується пізніше – у 16-17 років. Ростовий стрибок (до 25 см) починається в середині пубертатного періоду та завершується в його кінцевій стадії [2-5].

Статеве дозрівання визначається при обстеженні та описується за шкалою, розробленою Джоном Таннером в 1969 р. Виділяють п'ять стадій статевого дозрівання: перша з них відповідає препубертатному періоду, а п'ята – стану, як у дорослої людини [6].

Виділяють дві основні форми передчасного статевого розвитку (ПСР): справжній (ідіопатичний і церебральний варіанти) і хибний (внаслідок підвищеної секреції статевих стероїдів гормонопродуруючими пухлинами статевих залоз і надниркових залоз). Крім того, існують також гонадотропін-незалежні (синдром Мак-Кюн-Олбрайта-Брайцева, тестотоксикоз) і неповні (прискорене телархе, адренархе) форми ПСР.

Передчасний статевий розвиток – поява деяких або усіх вторинних ознак, а інколи і становлення статевої зрілості, у дівчаток раніше 8 років та у хлопчиків раніше 9 років внаслідок первинного ураження ЦНС і гіпоталамічної області. Істинний ПСР обумовлений активацією гіпоталамуса і гіперсекрецією гонадотропних гормонів і характеризується формуванням ВСО за ізо-сексуальним типом, що відповідає генетичній та гонадній статі дитини [7].

У дівчаток ПСР зустрічається значно частіше, ніж у хлопчиків (4:1). Так, Januszek-Trzciakowska A. та співавт. [8] встановили, що зі 119 обстежених дітей з ПСР 103 мали жіночу стать. Передчасне телархе спостерігалось у 53 % у віці $3,39 \pm 2,33$ роки (середній зріст $0,7 \pm 1,1$ SD). Передчасне менархе відмічено у 7 % хворих віком $4,81 \pm 2,26$ роки за нормального росту. Передчасний статевий розвиток у 16 % хворих був зафіксований у віці $5,91 \pm 1,63$ роки, причому середній зріст був значно вищим за вікову норму і становив $1,6 \pm 0,7$ SD [8].

Причиною справжнього ПСР можуть бути найрізноманітніші ураження

ЦНС. Усі вони пов'язані з виникненням рубців, інвазією або компресією гіпоталамічної області. Найчастіше зустрічаються гамартоми, пінеаломі, гліоми зорових нервів, тератоми, що розташовуються над турецьким сідлом, нейрофіброми, астроцитоми та епендимомі [9-12].

Хибний ПСР не пов'язаний ані з первинними порушеннями секреції гонадотропних гормонів, ані з розладами секреції гонадолиберину; він може бути як ізо-, так і гетеросексуальним. Основною причиною його появи у дітей обох статей є виникнення гормонально активних пухлин гонад або надниркових залоз. Крім того, до хибного ПСР слід віднести і вірильну форму вродженої дисфункції кори надниркових залоз [13].

За відсутності вказаних причин ПСР вважається ідіопатичним.

Перебіг захворювання може бути повільним або швидким, може розпочатися в будь-якому віці. Перша ознака ПСР у дівчаток – розвиток молочних залоз, можливе одночасне оволосіння лобка, проте часто воно спостерігається пізніше. Згодом розвиваються зовнішні статеві органи, з'являється волосся в пахвових западинах і починаються менструації [2, 3, 7].

У хлопчиків з ПСР збільшуються статевий член і яєчка, з'являється волосся на лобку, в пахвових западинах, виникають часті ерекції. Голос стає нижчим, прискорюється ріст. У деяких випадках сперматогенез може відбуватися вже у віці 5-6 років, можливі також нічні полюції.

Як у хлопчиків, так і у дівчаток ПСР супроводжується приростом довжини і маси тіла. Диференціація кісток скелета прискорюється і відповідає ступеню статевого розвитку. Це спричинює раннє закриття зон росту, в результаті чого КЗ є нижчим, ніж за своєчасного статевого розвитку. Приблизно у третини хворих КЗ не досягає 152 см. Розвиток інтелекту зазвичай відповідає хронологічному вікові [2, 3, 7].

Рівні ФСГ і ЛГ в плазмі хворих зі справжнім ПСР вищі за вікову норму. Підвищені рівні гормонів можуть чергуватися з нормальними. Однак після проведення тесту з підшкірним введенням 0,1 мг триптореліну (аналог ЛГ-рилізінг гормону, аЛГ-РГ) через 1 та 4 години спостерігається зростання рівнів ЛГ та ФСГ понад 10 мОд/мл. Рівні Т в плазмі (у хлопчиків) та E_2 (у дівчаток) зазвичай підвищені відповідно до стадії пубертації та кісткового віку (КВ). Екскреція 17-кетостероїдів із сечею відповідає стадії статевого дозрівання [1-5].

Важливим моментом при обстеженні дитини з ПСР є виключення пухлинного процесу як можливого причинного чинника захворювання. З цією метою збирають детальний анамнез, проводять клінічне обстеження з визначенням КВ, досліджують рівні гіпофізарних та статевих гормонів. Обов'язково проводять візуалізацію гіпоталамуса, гіпофіза, надниркових залоз і гонад [10-12].

У багатьох дітей клініка ПСР поєднується з вираженою неврологічною симптоматикою. Недавні дослідження показали, що у дівчат з передчасним адренархе спостерігаються підвищення рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), проінсуліну, інсуліну, у хлопчиків – зниження рівня секстероїд-зв'язуючого глобуліну в крові, тенденція до зниження чутливості до інсуліну та підвищення рівнів тригліцеридів [14].

За нормальної пубертації, а також при ПСР рівні гормону росту, ІФР-1 та білка, що його зв'язує (ІФР-ЗБ-3) в крові зростають внаслідок підвищення рівня статевих стероїдів. Проте ефект впливу статевих стероїдів на ГР та ІФР-1 при ПСР суперечливий. З іншого боку, інтерес до взаємодії між системою ГР-ІФР-1 та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною системою підвищився, коли було показано, що ІФР-1 може бути залученим до регуляції пубертації [15].

Важливим ускладненням ПСР є низький КЗ як наслідок прискореного дозрівання скелета та передчасного закриття епіфізарних зон росту [16, 17].

ПСР може бути складовою частиною деяких генетичних синдромів (нейрофіброматоз 1-го типу, синдром Расела-Сільвера, синдром Ван-Віка-Громбаха, туберозний склероз) [18, 19].

Значного прогресу в лікуванні центрального ПСР було досягнуто із введенням у лікувальну практику аЛГ-РГ. Коли прогнозований КЗ є низьким, однією зі стратегій досягнення задовільнішого КЗ є гальмування періоду пубертації.

Використання аЛГ-РГ в лікуванні ПСР дає можливість доволі безпечно загальмувати статевий розвиток, сприяє зворотному розвитку статевих ознак, дає змогу маніпулювати терміном початку і тривалістю статевого розвитку. Гальмуючи статеве дозрівання, аЛГ-РГ уповільнюють дозрівання скелета, що дозволяє підтримувати допубертатну швидкість росту до закриття епіфізів і таким чином збільшити КЗ. Ця властивість аЛГ-РГ дає можливість розширити показання для терапії антигонадотропними препаратами з метою покращення КЗ [20, 21].

Механізм дії люліберинів полягає у зв'язуванні з гіпофізарними рецепторами гонадотропін-рилізінг гормону, що блокує пульсову секрецію гонадотропінів і «вимикає» процес статевого дозрівання. Агоністи зменшують секрецію гонадотропінів і статевих стероїдів, гальмують дозрівання кісткової тканини і розвиток ВСО. Застосовуються вони парентерально шляхом створення депо на місяць і не мають суттєвих побічних ефектів. Лікування триває, доки дитина не досягне нормального зросту і не з'явиться можливість передбачити темпи її росту. Метою лікування є запобігання передчасного злиття епіфізарних щілин і поліпшення ростового прогнозу [21].

Трипторелін – синтетичний декапептид, що є структурним аналогом гонадоліберину пролонгованої дії. Створення агоністів гонадоліберину стало можливим лише після того, як в 1970-х рр. було розшифровано структуру гонадотропін-рилізінг гормону. Трипторелін відрізняється від природного гонадоліберину заміною L-глїцину в 6-й позиції на D-триптофан. З одного боку, це підвищує спорідненість до специфічних рецепторів, з іншого – стійкість до руйнівної дії пептидаз, у результаті чого його активність в 100 разів перевищує таку нативного гонадотропін-рилізінг гормону. Після нетривалої стимуляції гонадотропної функції гіпофіза трипторелін починає виявляти пригнічувальну дію на секрецію гонадотропінів з наступним зниженням синтезу статевих гормонів.

Менша затримка росту на початок терапії, більша тривалість лікування, менший хронологічний і КВ на початок лікування аЛГ-РГ є чинниками, які поліпшують КЗ [22]. В останні роки з'явилися публікації про те, що аЛГ-РГ призначаються незалежно від віку пацієнта при незадовільному прогнозі КЗ за обов'язкового врахування КВ [23-26].

Терапія препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) є ефективною для збільшення швидкості росту і КЗ не тільки у дітей, хворих на дефіцит соматотропного гормону і на синдром Шерешевського-Тернера, а й при синдромі Прадера-Віллі, ідіопатичній низькорослості та при інших захворюваннях [27]. З огляду на це існує великий інтерес до можливості затримки початку пубертації як компонента терапії, спрямованої на поліпшення КЗ.

Вивчення впливу аЛГ-РГ у вигляді монотерапії або в поєднанні з рГР на зріст, дозрівання кісток і остаточний зріст при різних патологіях є надзвичайно актуальним. Комплексність терапії визначається індивідуально для кожного пацієнта.

Хворі на ізольовану соматотропну недостатність, які отримували лікування препаратами рГР, не завжди досягають задовільного КЗ через пубертатний розвиток [5]. Було показано, що додання до терапії аЛГ-РГ для затримки пубертації у таких дітей позитивно впливає на КЗ в порівнянні

з терапією лише рГР. Слід зазначити, що найбільший ефект спостерігався у дітей, які на час початку пубертації мали найменший зріст, та у дітей з внутрішньоутробною затримкою росту [5, 28].

Іншою групою дітей, які можуть отримати перевагу від застосування аЛГ-РГ, є низькорослі діти зі своєчасним нормальним початком пубертації [29].

Рандомізовані клінічні випробування продемонстрували, що лікування аЛГ-РГ може вірогідно збільшити КЗ у підлітків з нормальним початком статевого розвитку у порівнянні з підлітками, які отримували плацебо. Цей ефект не залежав від статі і спостерігався як у підлітків з ідіопатичною низькорослістю, так і у дітей з різними захворюваннями, що супроводжуються гальмуванням росту [29].

Терапія аЛГ-РГ є терапією вибору при справжньому ПСР і багатьох інших захворюваннях з незадовільним прогнозом росту, оскільки припинення пубертатного розвитку і зниження швидкості росту та дозрівання кісток сприяє поліпшенню КЗ. Проте, впродовж такої терапії у деяких пацієнтів швидкість росту знижується настільки, що прогноз КЗ погіршується. Зниження темпів росту пацієнтів на тлі гонадотропін-супресивної терапії пов'язують із впливом статевих гормонів на чутливість ростової пластинки до ендогенного ГР. Після різкого падіння рівня статевих гормонів ця чутливість зменшується, що і стає причиною зниження швидкості росту. Зниження темпів росту на тлі терапії аЛГ-РГ зустрічається частіше і є виразнішим у пацієнтів старшого віку [30-32].

Висловлювалася також гіпотеза, що порушення швидкості росту на тлі гонадотропін-супресивної терапії може бути викликане зниженням секреції ГР. На підставі отриманих даних щодо секреції ГР на тлі гонадотропін-супресивної терапії у пацієнтів зі зниженням швидкості росту почали призначати комбіновану терапію аЛГ-РГ і ГР [33].

Теоретично, комбінація препаратів аЛГ-РГ та рГР при лікуванні таких хворих повинна уповільнювати швидкість дозрівання кісток, затримувати пубертатний розвиток, а отже, підтримувати нормальну швидкість росту.

Комбінована терапія була запропонована для поліпшення КЗ при справжньому ПСР, при дефіциті ГР і у низькорослих здорових дітей з раннім або своєчасним початком періоду пубертації, але результати такого лікування залишаються суперечливими [5, 26, 30-35].

Для поліпшення прогнозу росту здорових підлітків призначається як монотерапія препаратами аЛГ-РГ або рГР, так і комбінована терапія рГР з аЛГ-РГ. Такі схеми лікування часто використовуються в клінічній практиці, але вибір схеми терапії в кожному окремому випадку залежить від віку хворого, діагнозу, ступеня зрілості епіфізарної ростової пластинки та індивідуальних потреб пацієнта.

Таким чином, метою даного дослідження було проведення аналізу ефективності застосування аналогів ЛГ-РГ у вигляді монотерапії або у комбінації з препаратами рекомбінантного гормону росту для корекції прогнозованої низькорослості у хворих з ПСР.

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» були проаналізовані результати лікування 24 хворих (14 дівчаток та 10 хлопчиків) на справжній ПСР (мал. 1).

Хворі віком від 1,5 до 7 років пройшли ретельне обстеження в умовах стаціонару. ПСР у хворих був підтверджений клінічними ознаками статевого дозрівання, високими рівнями гонадотропінів, позитивним тестом з триптореліном (0,1 мг), прискоренням КВ. Хворим проводився розрахунок прогнозованого цільового зросту. Після припинення лікування та при закритті зон росту проводили оцінку КЗ.

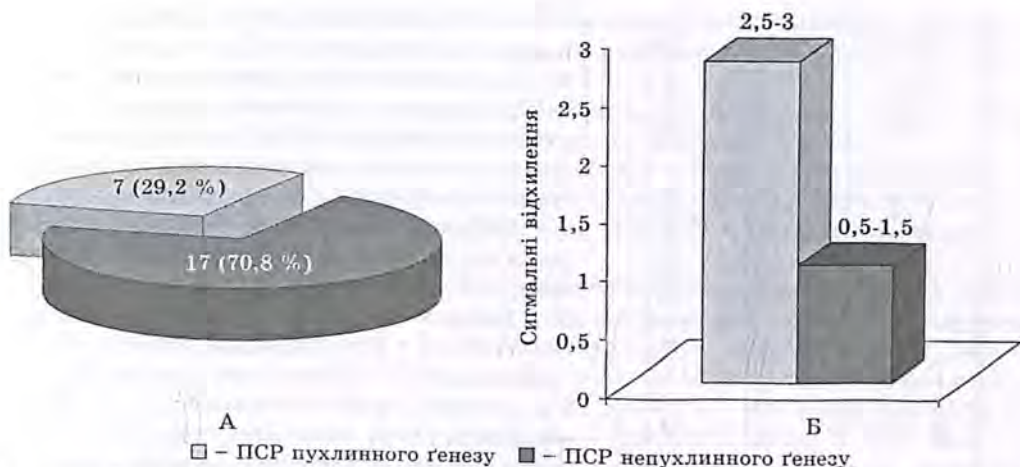


Рисунок. Розподіл хворих зі справжнім ПСР за абсолютною кількістю (А) і показниками росту (Б)

У 7 із 24 обстежених пацієнтів зі справжнім ПСР було виявлено пухлини ЦНС – гамартому гіпоталамуса (5 хворих), гліому дна третього шлуночка (1 хворий), астроцитому (1 хворий). У 13 хворих було встановлено ідіопатичний ПСР. У решті пацієнтів причиною захворювання були гідроцефалія, нейрофіброматоз, наслідки перинатальної патології ЦНС, травма при пологах.

Слід підкреслити, що у хлопчиків (6 хворих) основною причиною ПСР були пухлини головного мозку. Вони призводили до дуже ранньої маніфестації статевого розвитку ($2,1 \pm 0,7$ роки), що набагато раніше, ніж у хворих з ПСР непухлинного генезу ($4,5 \pm 2,3$ роки).

Основними ознаками наявності новоутворення у хворих було: у хлопчиків – швидка поява симптомів статевого дозрівання та високий рівень гонадотропінів, у дівчат – рання поява циклічних менструацій. Крім того, у випадку пухлинного генезу захворювання спостерігалось суттєве прискорення КВ. ПСР пухлинного генезу зустрічається здебільшого у хлопчиків. Саме ці особливості захворювання можуть бути використані при проведенні диференційної діагностики ПСР пухлинного та непухлинного генезу.

Клінічні ознаки захворювання у хворих з ПСР, викликаного пухлиною ЦНС, швидко прогресували, що знайшло відображення в підвищенні SD росту ($+ 2,7 \pm 1,5$) і прискоренні осифікації: коефіцієнт осифікації (КО) становив $2,3 \pm 0,2$. КВ більше ніж удвічі перевищував паспортний вік, що віддзеркалювало інтенсивність процесів статевого дозрівання. Натомість, у хворих на ідіопатичний ПСР показники зросту випереджали нормальні на $+ 0,5-1,0$ SD (рисунок; табл. 1).

Хворі з ідіопатичним ПСР були розподілені на 2 групи (табл. 1). До 1-ї групи увійшли хворі, у яких захворювання було виявлено до 5-річного віку, до 2-ї – після 5-річного віку. Слід зазначити, що в обох групах переважали дівчата, що обумовлено епідеміологічними закономірностями. Якщо у хворих 1-ї групи проміжок часу між першими проявами ПСР та початком лікування становив від 10 місяців до 2,5 років, то у хворих 2 групи – від 3 місяців до 1,1 року. КО у хворих обох груп до початку лікування був майже однаковим.

У хворих на ідіопатичний ПСР симптоми прогресували повільно, батьки звертали увагу на збільшення молочних залоз та появу оволосіння. Вміст гонадотропінів у крові був помірно підвищеним. У 10 випадках було проведено пробу з 0,1 мг триптореліну, після якої спостерігалось різке підвищення

Таблиця 1. Аукологічна характеристика дітей і підлітків, хворих на ПСР непухлинного генезу в залежності від часу появи ознак пубертації ($M \pm m$).

Групи обстежених	Стать, х/д	Вік 1, роки	Вік 2, роки	SD росту на початок терапії	Коефіцієнт осифікації на початок терапії	Тривалість терапії, роки	Прогнозований зріст, см	Цільовий зріст, см	Кінцевий зріст, см
Центральний ПСР, діагностований до 5-річного віку (n=6)	0/6	3,2±1,4	4,8±1,6	1,8±0,4	1,7±0,3	6,2±0,8	146,3±12,7	162,5±8,4	160,0±5,1
Центральний ПСР, діагностований після 5-річного віку (n=11)	4/7	6,5±1,6	7,2±2,0	1,4±0,2	1,6±0,3	2,7±0,6	158,4±5,2	163,0±8,6	158,0±4,0

Примітки: Вік 1 – вік появи ознак пубертації; Вік 2 – вік початку терапії аЛГ-РГ; SD – стандартне відхилення

рівня ЛГ у крові від 11,7 до 23,6 мОд/мл через 1 та 4 години.

При обстеженні хворих з ознаками ПСР, зокрема хлопчиків, необхідно обов'язково проводити МРТ гіпоталамо-гіпофізарної області для виключення пухлини головного мозку.

Нейрохірургічне втручання не завжди вдається провести у випадках виявлення пухлини головного мозку, а при гамартомах воно не показано. У таких випадках, так само як і хворим з ідіопатичним ПСР, призначають терапію антигонадотропними препаратами під постійним контролем динаміки змін розмірів пухлини (огляд нейрохірурга та МРТ головного мозку 1 раз на 6 місяців, спостереження окуліста 1 раз на 6 місяців для контролю гостроти зору та стану очного дна).

В минулому сторіччі основним методом лікування ПСР було використання ципротерону ацетату – стероїдного антиандрогену. В деяких випадках його призначення сприяло припиненню росту пухлини, нормалізації гормональних показників та регресу клінічних проявів ПСР. Проте сьогодні широкого використання набули аналоги ЛГ-РГ. Без призначення лікування спостерігається прогресування клінічних ознак захворювання, прогресування КВ, що погіршує прогноз для КЗ дитини. Для гальмування статевих розв'язків зокрема використовують препарат аЛГ-РГ «Диферелін» («Бофур Іпсен», Франція), який є найсучаснішим засобом гальмування гонадотропін-залежного статевих розв'язків. Диферелін 3,75 застосовують у вигляді в/м ін'єкцій 1 раз на 28 днів, диферелін 11,25 – 1 раз на 90 днів.

Слід зауважити, що 8 хворих з ПСР починали лікування ципротерону ацетатом, тривалість якого становила 1-3,5 роки. Така терапія мала певні недоліки, які зумовили перехід на терапію триптореліном, а саме:

1. Мав місце лише частковий регрес статевих розв'язків, що пов'язано з неповним пригніченням продукції гонадотропінів.

2. В усіх хворих було недостатнім гальмування осифікації. КВ продовжував збільшуватися, хоча і сповільнювався.

При призначенні терапії аЛГ-РГ враховуються такі критерії:

- підтвердження гонадотропінзалежного характеру ПСР;

• швидкий прогрес клінічних симптомів захворювання (прискорення КВ на 2 та більше років по відношенню до фактичного, прискорення швидкості росту більше, ніж на 2 SD, за минулий рік);

• наявність повторних менструацій у дівчаток віком до 7 років та збільшення об'єму яєчок більше 8 мл у хлопчиків віком до 8 років.

Тривалість лікування антигонадотропними препаратами тривала досить довго і в кожному випадку визначалася індивідуально. Терапію зупиняли за умов відповідності хронологічного віку КВ, або коли хворий досягав соціально задовільного зросту.

Вже з перших місяців лікування спостерігався регрес клінічних проявів статевого дозрівання, покращення психологічного стану. Тривалість лікування становила від 2,2 до 6,7 років і дозволяла досягнути задовільних результатів.

На тлі лікування аЛГ-РГ пацієнтів, у яких перші ознаки статевого дозрівання з'явилися у віці до 5 років, КЗ ($160,0 \pm 5,1$ см) досягнув цільового росту і значно випередив прогнозований – $146,3 \pm 12,7$ см, $P < 0,05$ (табл. 1). У групі хворих, статевий розвиток яких почався після 5 років, результати були не такими задовільними.

На тлі терапії триптореліном у хворих через деякий час спостерігали гальмування швидкості росту. Для встановлення механізмів уповільнення росту було досліджено вміст ІФР-1 у крові хворих на ідіопатичний ПСР.

В наших спостереженнях було встановлено підвищення рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у хворих на ідіопатичний ПСР при маніфестації захворювання, що за часом співпадало зі зростанням рівнів статевих стероїдів та ГР. На тлі лікування аЛГ-РГ рівні E_2 , ІФР-1 та ІФР-3Б-3 вірогідно знижувалися (табл. 2). Це можна пояснити залученням статевих стероїдів до індукції змін в системі ГР/ІФР-1 при ПСР.

Підвищений рівень ІФР-3Б-3 у дівчат з ПСР також можна пояснити більшою кількістю жирової тканини. Зокрема Glab E. та співавтори (2009) встановили, що частота надмірної ваги та ожиріння у дівчат з ПСР вище, ніж в загальній популяції [36].

Суттєвого прискорення КВ на тлі лікування триптореліном не спостерігалось (КО до лікування – $1,74 \pm 0,19$, через 1,5-2 роки терапії – $1,34 \pm 0,17$), в зв'язку з чим прогноз КЗ в усіх дітей покращився і був близьким до цільового. Показанням для призначення аЛГ-РГ або аЛГ-РГ в комбінації з ГР був незадовільний прогноз КЗ. У деяких пацієнтів зі зниженням швидкості росту застосовували комбінацію аЛГ-РГ з рГР в дозі $0,045$ мг/кг/добу. Таке комбіноване лікування дозволило збільшити приріст зросту на рік без суттєвого прискорення КВ.

Так, дві дівчинки з початком пубертації до 5 років та 4 дівчинки з початком пубертації після 5 років, лікування яких аЛГ-РГ було розпочато через 9-12 міс після маніфестації захворювання, отримували рГР в дозі $0,045$ мг/кг/добу протягом 1 року. На початку лікування хронологічний вік цих дівчат становив $10,2 \pm 0,9$ роки; SD росту по відношенню до кісткового віку – мінус $1,81 \pm 0,8$, прогнозований зріст становив $146,3 \pm 5,0$ см, що було значно менше цільового зросту ($152,7 \pm 3,6$ см; $P < 0,005$).

Таблиця 2. Вміст ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у дітей з ПСР до та на тлі лікування аЛГ-РГ ($M \pm m$; $n=7$)

Показники	До лікування	Через 6 міс	Через 12 міс
ІФР-1, нг/мл	$498,10 \pm 16,40$	$440,05 \pm 14,10^*$	$392,30 \pm 13,80^{***}$
ІФР-3Б-3, нг/мл	$3,09 \pm 0,10$	$2,54 \pm 0,09^*$	$1,80 \pm 0,08^{***}$

Примітки: * – різниця у порівнянні з вихідними показниками вірогідна (* – $P < 0,05$, *** – $P < 0,001$)

На тлі призначення комбінованої терапії аЛГ-РГ та рГР приріст зросту становив 10 см/рік. SD росту по відношенню до КВ збільшився з мінус $1,81 \pm 0,8$ до мінус $0,85 \pm 1,0$.

Монотерапія аЛГ-РГ збільшувала КЗ хворих, але в деяких випадках комбінація з рГР надавала додаткові переваги і дозволяла підвищити остаточний зріст на 1-1,3 SD.

Потенціальними побічними явищами лікування аЛГ-РГ є негативний вплив на мінералізацію кісток, психологічні порушення, зростання маси. Проте тривале лікування, як правило, не викликало негативних проявів.

Chiossa E. та співавт. (2009) вважають, що терапія аЛГ-РГ не спричиняє довготривалого впливу на індекс маси тіла (ІМТ), але може підвищувати загальну масу жирової тканини та сприяти в подальшому розвитку метаболічного синдрому. Отже, масу тіла необхідно контролювати, починаючи з допідліткового віку [37]. У хворих, які лікувалися у відділенні, ІМТ до та після терапії не корелювали ($r = -0,17$). Ожиріння до лікування спостерігалося у 22 %, після лікування – у 14 %, надмірна маса до лікування – у 10 %, після лікування – у 14 % хворих. Не знайдено статистичної вірогідності між SD ІМТ до та наприкінці лікування ($P = 0,49$).

Після припинення лікування КЗ був вище прогнозованого в усіх хворих. 60 % дівчат мали чітку лінійну кореляцію росту з КВ та хронологічним віком. Пубертатний статевий розвиток після припинення лікування триптореліном відбувався відповідно до норми. Нормальний менструальний цикл у дівчаток встановлювався протягом 1 року після припинення лікування аЛГ-РГ.

Застосування аЛГ-РГ у дівчат зі справжнім ПСР призводить до пригнічення рівня ЛГ, ступінь якого є індивідуальним і не залежить від дози препарату, зниження рівня E_2 , покращення показників КЗ [38]. Наші дані свідчать про те, що терапія аЛГ-РГ, гальмуючи статевий розвиток, поліпшує показники КЗ пацієнтів, що узгоджується з результатами досліджень інших авторів.

Деякі автори вважають найефективішим розпочинати лікування аЛГ-РГ до 6-річного віку. Ми ж дотримуємося думки, що хронологічний вік пацієнта не є вирішальною ознакою, найголовнішим є його КВ, ступінь прискорення КВ та SD росту на початку лікування. Основним чинником, що визначає нормальний КЗ у хворих з гонадотропінзалежним ПСР, які отримують аЛГ-РГ, є короткий інтервал між початком пубертації та початком терапії [39-41].

Таким чином, справжній ПСР – ранній початок пубертації внаслідок передчасної активації ЛГ-РГ-нейронів в гіпоталамусі. Внаслідок цього відбувається передчасне виникнення ВСО, прискорення дозрівання кісток, зниження КЗ за пропорційної будови тіла. Необхідно проводити гормональне обстеження дітей з ознаками пубертації раніше 8 років у дівчат та 9 років – у хлопчиків (вміст ЛГ, ФСГ, пролактину, E_2 , Т в крові, тест з 0,1 мг триптореліном, визначення КВ, МРТ головного мозку). Лікування дифереліном призначається у випадках прогресування статевого та кісткового дозрівання, коли прогнозується незадовільний КЗ, порушується розвиток репродуктивної функції та поведінки. Призначення аЛГ-РГ покращує КЗ у дітей зі швидко прогресуючим ПСР. Менша затримка росту на початку лікування, більша тривалість лікування, нижчий КВ на початку лікування сприяють збільшенню КЗ. Оптимальними показниками для призначення аЛГ-РГ і досягнення задовільного КЗ є КВ до початку лікування до 11,5 років у дівчаток і до 12 років у хлопчиків. Деяка кількість пацієнтів з ПСР (з незадовільним прогнозом КЗ або зі значним зниженням швидкості росту на тлі лікування аЛГ-РГ) потребують призначення комбінованого лікування аналогами ЛГ-РГ і препаратами рГР.

Література

1. Greiner M. V., Kerrigan J. R. Puberty: timing is everything // *Pediatr. Ann.* 2006, 35, N 12, 916-922.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие у детей: норма и патология. М., 2002. 172 с.
3. Большова-Зубковская Е. В., Тронько Н. Д. Патология роста и полового развития. К.: Саммит, 2002. 100 с.
4. Tanaka T. Pubertal aspects of idiopathic growth hormone deficiency // In: M. B. Ranke, R. Gunnarsson (eds.). *Progress in growth therapy – 5 years of KIGS.* Mannheim, Heidelberg: Edition J@J im J.A. Barth Verlag, 1994, 112-128.
5. Большова О. В., Самсон О. Я., Музь В. А. Особливості перебігу пубертатного періоду у хворих з соматотропною недостатністю. Методи медикаментозної корекції статевого дозрівання // *Педіатрія, акушерство і гінекологія.* 2005, № 2, 41-43.
6. Tanner J. M., Whitehouse R. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, and the stages of puberty // *Arch. Dis. Child.* 1976, 51, 170-179.
7. Семичева Т. В. Истинное преждевременное половое развитие: проблема диагностики и лечения // В кн.: *Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.* М., 2001, 92-98.
8. Januszek-Trzciakowska A., Kalina-Faska B., Zachurzok-Buczyńska A. Causes of precocious puberty in children referred for evaluation in hospital conditions // *Endokrynol. Pol.* 2007, 58, N 4, 291-296.
9. Luba M. Bossowski A., Kulikowska J. Precocious puberty due to hypothalamic hamartoma // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2008, 14, N 4, 257-261.
10. Chalumeau M., Hadjiathanasiou C. C., Ng S. M. et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule // *J. Pediatr.* 2003, 143, 445-450.
11. Brito V. N., Latronico A. C., Arnhold I. J., Mendonça B. B. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008, 52, N 1, 18-31.
12. Большова О. В., Самсон О. Я., Спринчук Н. А., Вишневська О. А. Клініка та лікування передчасного статевого розвитку, викликаного пухлинами головного мозку // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2003, № 2, 61-63.
13. Латыпова Н. Х. Преждевременное половое созревание по гетеросексуальному (мужскому) типу: Руководство по гинекологии детей и подростков / Под ред. В. И. Кулакова и Е. А. Богдановой. М.: Триада-Х, 2005, 209-215.
14. Denburg M. R., Silfen M. E., Manibo A. M. et al. Insulin sensitivity and the insulin-like growth factor system in prepubertal boys with premature adrenarche // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, N 12, 5604-5609.
15. Belgorosky A., Rivarola M. A. Irreversible increase of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in GnRH-dependent precocious puberty of different etiologies: implications for the onset of puberty // *Horm. Res.* 1998, 49, N 5, 226-232.
16. Ghirri P., Bottone U., Gasperi M. Final height in girls with slowly progressive untreated central precocious puberty // *Gynecol. Endocrinol.* 1997, 11, N 5, 301-305.
17. Gurler T., Alper M., Gencosmanoglu R. McCune-Albright syndrome progressing with severe fibrous dysplasia // *J. Craniofac Surg.* 1998, 9, N 1, 79-83.
18. Crinó A., Di Giorgio G., Schiaffini R. Central precocious puberty and growth hormone deficiency in a boy with Prader-Willi syndrome // *Eur. J. Pediatr.* 2008, 167, N 12, 1455-1458.
19. Oostdijk W. Drop S. J., Odink R. J. Long-term results with a slow-release gonadotrophin-release hormone agonist in central precocious puberty // *Acta Paediatr.* 2001, 372, Suppl., 39-45.
20. Carel J.-C., Eugster E. A., Rogol A. Consensus statement on the use of gonadotropin releasing hormone analogs in children // *Pediatrics.* 2009, 123, 752-762.
21. Дерев'янюк Д. І., Большова О. В., Дерев'янюк Г. А. та ін. Оцінка результатів лікування антигонадотропними препаратами пацієнтів з передчасним, прискореним і нормальним статевим розвитком при незадовільному прогнозі кінцевого росту // *Ендокринологія.* 2007, 12, додаток, 67.

22. Yanovski J., Rose S. R., Municchi G. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature // *NEJM*. 2002, 348, 908-917.
23. Buchlis J. G., Irizarry L., Crotzer B. C. et al. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 1075-1079.
24. Toumba M., Bacopoulou I., Savva S. C., Skordis N. Efficacy of combined treatment with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analogue in children with poor prognosis of adult height // *Indian Pediatr.* 2007, 44, N 7, 497-502.
25. Muthusamy K., Elamin M. B., Smushkin G. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, N 9, 4161-4172.
26. Большова О. В., Вишневська О. А., Спринчук Н. А. Застосування гормону росту у дітей із соматотропною недостатністю та синдромом Шерешевського-Тернера // *Ліки України*. 2004, № 12 (89), 95-97.
27. Tauber M., Berro B., Delagnes V. et al. Can some growth hormone (GH)-deficient children benefit from combined therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs and GH? Results of a retrospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, N 3, 1179-1183.
28. Saggese G., Cesaretti G., Barsanti S., Rossi A. Combination treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs in short normal girls // *J. Pediatr.* 1995, 126, 468-473.
29. Carel J. C., Roger M., Ispas S. et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 84, N 6, 1973-1978.
30. Walvoord E. C., Pescovitz O. H. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in precocious puberty: theoretic and practical considerations // *Pediatrics*. 1999, 104, 1010-1014.
31. Morishima A., Grumbach M. M., Simpson E. R. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80, 3689-3698.
32. Mul D., Oostdijk W., Otten B. J. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000, 13, Suppl. 1, 765-772.
33. Horton W. A., Hecht J. T. Growth hormone therapy in achondroplasia // *Am. J. Med. Genet.* 1992, 42, 667-670.
34. Nguyen A. T., Brown J. J., Warne G. L. Growth in congenital adrenal hyperplasia // *Indian J. Pediatr.* 2006, 73, N 1, 89-93.
35. Głab E., Barg E., Wikiera B. Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2009, 15, N 1, 7-11.
36. Chiocca E., Dati E., Baroncelli G. I. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height // *Neuroendocrinology*. 2009, 89, N 4, 441-447.
37. Bertelloni S., Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men // *Asian. J. Androl.* 2008, 10, N 4, 525-534.
38. Partsch C. J., Heger S., Sippell W. G. Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. German Decapeptyl Study Group // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000, 13, Suppl. 1, 747-758.
39. Antoniazzi F., Arrigo T., Cisternino M. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000, 13, Suppl. 1, 773-780.
40. Brown J. J., Warne G. L. Growth in precocious puberty // *Indian J. Pediatr.* 2006, 73, N 1, 81-88.
41. Van Gool S. A., Kamp G. A., Visser-van Balen H. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, N 4, 1402-1408.

Современные аспекты лечения низкорослости у детей с преждевременным половым развитием (Обзор литературы и собственные данные)

Е. В. Большова, О. Я. Самсон, Н. А. Спринчук, Д. И. Деревянко, А. А. Деревянко, О. А. Вишневецкая, В. А. Музь, И. В. Лукашук, В. Г. Пахомова, Т. А. Пелещук

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ

им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

В обзоре приведены и проанализированы результаты многочисленных клинических исследований, посвященных проблемам коррекции низкорослости у детей, страдающих истинным преждевременным половым развитием (ППР). Представлены собственные данные о результатах применения препаратов рекомбинантного гормона роста и аналогов ЛГ-РГ у детей с ППР и неблагоприятным прогнозом роста.

Ключевые слова: низкорослость, преждевременное половое развитие, дети, рекомбинантный гормон роста, аналоги ЛГ-РГ, лечение.

Modern aspects of treatment in children with short stature and precocious puberty (Review of literature and own data)

O. V. Bolshova, O. Ya. Samson, N. A. Sprynchuk, D. I. Derevianko, G. A. Derevianko, O. A. Vishnevskaya, V. A. Muz, I. V. Lukashuk, V. G. Pakhomova, T. A. Peleschuk

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

In this review are presented and analyzed the results of numerous clinical studies dealing with the problems of correction of short stature in children suffering from central precocious puberty. The authors give their own data on the impact of drugs of recombinant human growth hormone and analogues of LH-RG in children with precocious puberty and poor prognosis of growth.

Key words: short stature, precocious puberty, children, recombinant growth hormone analogues of LH-RG, treatment.

(Надійшла 8.04.2011)

ІНСИДЕНТАЛОМИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

А. М. Кваченюк, Л. А. Луценко*¹, О. І. Галузинська

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна;

*Київський міський клінічний ендокринологічний центр,
м. Київ, 01601, Україна

Останніми роками широке використання комп'ютерної томографії та інших сучасних методів топічної діагностики призвело до підвищення частоти виявлення інсиденталом надниркових залоз. Для проведення своєчасного лікування усі ці пухлини потребують оцінки щодо їх злоякісності та гормональної активності для проведення своєчасного лікування. Розмір інсиденталом надниркових залоз понад 4-6 см є прямим показанням до їх оперативного лікування. Новоутворення розмірами менше 4 см підлягають оперативному лікуванню тільки за наявності ознак малігнізації, які можуть бути досить суперечливими або в деяких випадках взагалі не проявлятися. На основі аналізу світової літератури та власного досвіду авторами запропоновані шляхи вирішення проблеми діагностики інсиденталом надниркових залоз.

Ключові слова: інсиденталом, надниркові залози, діагностика.

Широке використання високотехнологічних методів топічної діагностики, а саме, ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), та їх удосконалення (застосування ультразвукових датчиків, що мають високу роздільну здатність, кольорового доплерівського картування тощо) призвели до суттєвого підвищення частоти виявлення пухлин та кіст різних органів, в тому числі, і пухлин надниркових залоз, так званих інсиденталом. Інсиденталом надниркових залоз (ІН) визначають, як пухлини, випадково виявлені при обстеженні на предмет інших захворювань [1-4]. ІН знаходять приблизно в 1 % осіб в загальній популяції [5]. Ці утворення можуть бути як доброякісними, так і злоякісними, можуть походити з різних зон надниркових залоз або мати неспецифічну органну належність, бути гормонально неактивними або гормонально активними. Гормональна активність виявляється приблизно в 20 % випадків серед усіх утворень надниркових залоз [6].

Розмір ІН може становити від кількох міліметрів до 20 см та більше у діаметрі. Ризик злоякісності закономірно зростає зі збільшенням розміру пухлини [7]. Проте навіть утворення невеликих розмірів (до 4 см) можуть бути злоякісними [8]. Тому особливо актуальним та, часто, важким завданням є диференціація доброякісних (ДІН) і злоякісних інсиденталом (ЗІН) для визначення тактики подальшого лікування.

Справжня частота ІН невідома, оскільки її оцінка залежить від критеріїв відбору пацієнтів [8]. За даними аутопсій, частота ІН коливається від 1,4 % до 8,7 % [6, 9, 10], а за даними КТ – становить від 0,4 % до 4,4 % [10-12]. Частота ІН зростає з віком та є однаковою у чоловіків і жінок [7, 8].

¹ Адреса для листування (Correspondence): Київський міський ендокринологічний центр, вул. Пушкінська, 22А, м. Київ, 01601, Україна.

Незважаючи на те, що переважна більшість ІН представлена доброякісними гормонально неактивними аденомами, в кожному випадку виявлене утворення надниркових залоз необхідно розглядати з позиції його гормональної активності, можливості злоякісного процесу та необхідності оперативного втручання. Отже, подальша тактика ведення пацієнта з ІН залежить від того, чи є це новоутворення добро- або злоякісним. Потенційну злоякісність, ступінь можливої інвазії, поширеність та операбельність процесу, а також можливий об'єм оперативного втручання дозволяють оцінити методи топічної діагностики – КТ, МРТ [13-16].

Традиційно предиктором злоякісності ІН є її розмір. Серед пухлин надниркових залоз розмірами менше 4 см доброякісні аденоми зустрічаються в 60 % випадків, а ризик карциноми надниркових залоз становить 2 % [17, 18]. За розмірів утворення більше 6 см можливість виявлення доброякісної аденоми становить менше 15 %, а ризик злоякісності зростає до 25 %. Тому за рекомендаціями багатьох авторів, утворення більше 6 см видаляють [1, 14, 17-19]. ІН менше 4 см вважаються утвореннями з невисоким ризиком малігінізації, тому, їх, як правило, не оперують [17, 18]. Разом з тим, багато авторів вважають, що не можна виключати можливості злоякісності невеликих пухлин, отже, адреналектомія може бути виконана і за наявності ІН меншого розміру [1, 6, 8, 17, 18]. Таким чином, питання щодо визначення порогового розміру для видалення ІН є дискусійним. Важливим моментом при виборі тактики ведення пацієнта з ІН має бути оцінка ознак пухлини, отриманих при КТ, що при утвореннях 4 см і більше має чутливість 92-94 % [9, 20].

Такі новоутворення, як кісти, мієлоліпоми та гематоми мають специфічні характеристики, що виявляються при томографічних дослідженнях. Діагностика цих утворень не викликає труднощів [21]. Доброякісні аденоми зазвичай мають однорідну структуру, правильну форму, їх розміри, як правило, не змінюються у процесі динамічного спостереження [14, 17]. Первинні карциноми надниркових залоз, навпаки, є гетерогенними, мають нерівні контури, ознаки локальної інвазії або супроводжуються лімфаденопатією. Щільність пухлини також може бути в деяких випадках критерієм для диференційної діагностики ІН. Карциноми зазвичай мають щільність >18 НУ, тоді як більшості аденом притаманна низька щільність (<10 НУ) [7, 22]. Проте іноді аденоми можуть мати і щільнішу консистенцію (>10 НУ).

Тонкоіголова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) має обмежене діагностичне значення для ІН, оскільки цитологічні дослідження не дозволяють чітко диференціювати аденому та первинний адренокортикальний рак [23]. ТАПБ є корисною в тих випадках, коли необхідно діагностувати метастази у надниркову залозу. Позитивна діагностична цінність ТАПБ для діагностики метастазів у надниркові залози становить 100 % [1, 24]. Рекомендується проведення ТАПБ за розмірів ІН більше 2 см [25].

Оцінка томографічних характеристик потенційної злоякісності обов'язково повинна супроводжуватися дослідженнями можливої гормональної активності новоутворення, незалежно від клінічних проявів гормональної активності пухлин. За наявності підвищеної гормональної активності ІН необхідне проведення оперативного видалення, незалежно від розмірів пухлини.

Пацієнти, що мають кісти, мієлоліпоми або гематоми, підтверджені КТ, не потребують подальших досліджень.

Проведено ретроспективний аналіз 119 історій хвороб пацієнтів з ІН, які лікувалися в хірургічній клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» за період 1994-2010 рр. Вік пацієнтів коливався від 21 до 87 років, в середньому 50,8±9,1 роки, з них 74 – жінки і 45 – чоловіків; індекс Ленц-Бауера дорівнював 1,64. У 56 хворих були пухлини правої надниркової залози, у 60 – лівої та у 3 – двобічні пухлини.

31 пацієнти цієї групи були оперовані з приводу ЗІН та 88 – ДІН (аденом та рідкісних утворень надниркових залоз). Розподіл хворих в залежності від морфологічної будови ІН був таким: 1) адренокортикальні пухлини: карцинома – 28 хворих, аденома – 72; 2) пухлини мозкового шару надниркових залоз: феохромоцитома – 5; 3) метастази у надниркову залозу – 3; 4) неспецифічні пухлини: мієлоліпома – 2, ліпома – 2; 5) кісти – 4, гематоми – 3.

Середні розміри знайдених пухлин дорівнювали 50×41×3 см. ІН розміром 4,0 см і менше були виявлені у 38 хворих (32 %). Розподіл решти новоутворень за розмірами виглядав наступним чином: пухлини діаметром від 4,1 до 6,0 см – 49 хворих (41%), більше 6,0 см – 32 хворих (27 %).

Частина пухлин, згідно з даними КТ (15 хворих, тобто 12,6 %), мали ознаки інвазії у навколишні органи і тканини (нирку, судини нирки, нижню поверхню печінки, діафрагму, аорту, нижню полу вену, хвіст підшлункової залози, м'язи спини, очеревину, плевру). Регіональні метастази у лімфовузлах воріт нирок, паранефральної і парааортальної клітковини, м'язи спини спостерігалися у 14 (11,8 %) хворих. Віддалені метастази в черевну порожнину, легені, печінку, кістки діагностовано у 4 (3,4 %) хворих.

При виборі тактики лікування ІН враховується розмір пухлини, природа захворювання. ІН розміром більше 6 см, з огляду на найбільшу ймовірність їх злоякісності, повинні оперуватися. Хворі з гормонально неактивними пухлинами надниркових залоз розмірами менше 6 см можуть бути оперовані ендоскопічним методом за відсутності ознак злоякісності, коли пухлина має добре виражену капсулу і ознаки локальної інвазії відсутні.

При виборі тактики ведення хворих з ІН розмірами менше 4 см необхідно враховувати можливість злоякісності пухлини навіть при невеликих розмірах утворення. Потенційну злоякісність ІН розмірами менше 4 см дозволяють припустити аналіз даних томографічних методів (розміри, контури, щільність, збільшені лімфатичні вузли, наявність інвазії та регіональних і віддалених метастазів) та результати ТАПБ (за необхідності).

Нарешті, хворі з ІН розмірами менше 4 см, котрі не мають ознак злоякісності, повинні знаходитись під постійним динамічним спостереженням з проведенням КТ- чи МРТ-досліджень кожні 2-6-12 міс. Ріст ІН є показанням для оперативного лікування.

Література

1. Кваченюк А. М., Комісаренко І. В., Рібаков С. Й., Коваленко А. Є. Злоякісні інсиденталомы надниркових залоз: проблеми діагностики (огляд літератури та власні дані) // *Ендокринологія*. 2003, 8, № 2, 266-271.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика): Методические рекомендации для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь // *Consilium Medicum*. 2009, 11, № 12.
3. NIH State of the Science Statement of management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *NIH Consens. State Sci Stats*. 2002, 19, N 2, 1-25.
4. Singh P. K., Buch H. N. Adrenal incidentaloma: evaluation and management // *J. Clin. Pathol*. 2008, 61, N 11, 1168-1173.
5. Hamberger B. Adrenal tumors: introduction // *World J. Surg*. 2001, 25, N 7, 904.
6. Молашенко Н. В., Юкина М. Ю., Солдатов Т. В., Роголь Е. А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) // *Пробл. эндокринолог.* 2010, № 1, 48-56.
7. Кваченюк А. Н. Опыт лечения пациентов со злокачественными опухолями надпочечных желез // *Укр. мед. часопис*. 2004, № 4 (42), 131-134.
8. Anagnostis P., Karagiannis A., Tziomalos K. et al. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge // *Hormones*. 2009, 8, N 3, 163-184.

9. Белошицкий М. Е., Онопрієнко Г. А., Абрамова І. Ю. Труднощі та помилки у діагностиці інсиденталом надниркових залоз // Клін. ендокринолог. та ендокр. хірургія. 2007, № 1 (18), 30-31.
10. Barzon L., Sonito N. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas // Eur. J. Endocrinol. 2003, 149, N 4, 273-285.
11. Glazer H. S., Weyman P. J., Sagel S. S. et al. Non-functioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography // Am. J. Roentgenol. 1982, 139, N 1, 81-85.
12. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series // J. Endocrinol. Invest. 2006, 29, N 4, 298-302.
13. Комиссаренко І. В., Кваченюк А. Н., Мельник Н. Д. и др. Тактика ведення больных с опухолями надпочечников // Тез. докл. XIX Рос. симпозиума с междунар. участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Челябинск, 2010, 210-211.
14. Кваченюк А. М., Комиссаренко І. В., Рыбаков С. Й. та ін. Тактика ведення хворих з пухлинами надниркових залоз // Ендокринологія. 2007, 12, додаток, 102.
15. Комиссаренко І. В., Рыбаков С. И., Кваченюк А. Н. и др. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников // Клін. хірургія. 2005, № 7, 42-45.
16. Платонов А. П., Терновой С. К., Ипполитов Л. И. Тактика комплексного лучевого исследования при опухолевых заболеваниях надпочечников // Матер. 2-го Всерос. нац. конгресса по лучевой диагностике и терапии. Москва, 2008, 218-219.
17. Mansmann G., Lau G., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // Endocr. Rev. 2004, 25, N 2, 309-340.
18. Favia G., Lumachi F., Basso S. et al. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy // Surgery. 2000, 128, N 6, 918-924.
19. Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Солдатова Т. В. и др. Инсиденталома надпочечников // Эндокр. хирургия. 2009, № 1 (4), 19-23.
20. Zeiger M. A., Thompson G. B., Duh Q. Y. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma // Endocr. practice. 2009, 15, July/August.
21. Gross M. D., Shapiro B. Clinically silent adrenal masses // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, N 4, 885-893.
22. Lee M. J., Hahn P. F., Papanicolaou N. et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis // Radiology. 1991, 179, N 2, 415-422.
23. Linos D. A. Adrenal incidentaloma (adrenaloma) // Hormones. 2003, 2, N 1, 12-21.
24. Kloos R. T., Gross M. D., Francis I. R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // Endocr. Rev. 1995, 16, N 4, 460-484.
25. Lumachi F., Borsato S., Tregnagli A. et al. CT-scan, MRI and image-guided FNA cytology of incidental adrenal masses // Eur. J. Surg. Oncol. 2003, 29, N 8, 689-692.

Инсиденталомы надпочечных желез: проблемы диагностики

А. Н. Кваченюк, Л. А. Луценко*, О. И. Галузинская

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

**Киевский городской клинический эндокринологический центр*

Широкое использование компьютерной томографии и других современных методов топической диагностики за последнее время привели к повышению частоты выявления инсиденталом надпочечников. Для проведения своевременного и радикального

лечения все эти опухоли необходимо оценивать на предмет их злокачественности и гормональной активности. Размер опухоли более 4-6 см является прямым показанием для оперативного лечения. Новообразования размерами менее 4 см подлежат оперативному лечению только при наличии признаков малигнизации, которые могут быть достаточно противоречивыми или вообще не проявляться. На основании собственного опыта и анализа мировой литературы авторы предлагают пути решения проблемы диагностики инсиденталом надпочечников.

Ключевые слова: инсиденталомы, надпочечники, диагностика.

Adrenal incidentalomas: problems of diagnostics

A. N. Kvachenyuk, L. A. Lucenko*, O. I. Galuzinskaya

State Institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine;

**Kyiv City Clinical Center for Endocrinology, Kyiv, 01601, Ukraine*

A wide use of computer tomography and other modern methods of topical diagnosis last time led to an increase in the number of detected adrenal incidentalomas. These tumors are to be evaluated for signs of malignancy and hormonal activity in order to perform a timely and radical treatment. According to most of authors, a tumor more than 4-6 cm in size is a direct indication for surgery. The main problem is represented by tumors of less than 4 cm, These tumors are to be operated in the presence of malignancy signs which may be contradictory or not appear at all. The authors, using their own experience and based on an analysis of world literature, propose a way of improving the diagnosis of adrenal incidentalomas.

Key words: incidentalomas, adrenal glands, diagnosis.

(Надійшла 20.05.2011)

РОЛЬ КІНАЗИ ГЛІКОГЕНСИНТАЗИ-3 β В ОПОСЕРЕДКУВАННІ ІНДУКОВАНОГО ПАКЛІТАКСЕЛЕМ АПОПТОЗУ В КЛІТИНАХ АНАПЛАСТИЧНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

В. М. Пушкарьов, Н. І. Левчук,
В. В. Пушкарьов, О. І. Ковзун, М. Д. Тронько*

*Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна*

Досліджували роль кінази глікогенсинтази-3 β (GSK-3 β) у опосередкуванні цитотоксичної дії паклітакселу (Ptx) на клітини анапластичного раку щитоподібної залози (АТЗ) лінії АRO. Показано, що Ptx викликає дозозалежну загибель клітин АТЗ, яка визначається часом інкубації клітин зі сполукою. Пригнічення активності GSK-3 β специфічним інгібітором кінази – Li⁺ призводить до значного послаблення цитотоксичної дії Ptx. Одержані дані свідчать, що GSK-3 β є однією з основних протеїнкіназ, які опосередковують індукований Ptx апоптоз в клітинах АТЗ.

Ключові слова: анапластичний рак щитоподібної залози, паклітаксел, апоптоз, GSK-3 β , іони літію.

Найперспективнішою стратегією лікування анапластичного раку щитоподібної залози на сьогоднішній день є використання сполук таксанової природи у комбінації з γ -опроміненням або інгібіторами антиапоптозних сигнальних механізмів [1-4]. Для посилення ефективності хіміотерапії необхідно визначити основні внутрішньоклітинні механізми, які сприяють та протидіють індукованому таксанами апоптозу.

Кіназа глікогенсинтази-3 β (GSK-3 β), що була спочатку ідентифікована як регулятор метаболізму глікогену, зараз розглядається як важливий компонент Wnt-сигнального шляху, регулятор білкового синтезу, проліферації, диференціації, динаміки мікротрубочок, рухливості клітин та апоптозу [5]. Порушення регуляції GSK-3 β призводить до ряду неврологічних та метаболічних захворювань, в тому числі, цукрового діабету 2 типу [6-9].

Літій, який використовують для лікування психічних розладів, вважають селективним інгібітором GSK-3 β [10, 11].

Метою роботи було дослідити роль GSK-3 β в опосередкуванні ефектів паклітакселу (Ptx) щодо клітин найагресивнішої лінії анапластичного раку щитовидної залози (АТЗ) – АRO.

Матеріали і методи

Клітини культивували у середовищі RPMI-1640, що містило 5 % бичачої сироватки, 1 % пеніциліну/стрептоміцину, в атмосфері з 5 % CO₂ при 37 °С протягом 2 днів, промивали 2 рази PBS-буфером, що містив 80 мМ ортофосфату натрію однозаміщеного, 20 мМ ортофосфату натрію двозаміщеного, 100 мМ хлориду натрію, рН 7,4, і замінювали середовище. Через 24 год суспензію клітин з однієї чашки Петрі роз-

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

сівали по 96-луночним планшетах (об'єм 100 мкл, 1000 клітин на лунку) та інкубували ще протягом 24 год. Ptx, розчинений у диметилсульфоксиді (ДМСО), додавали в концентраціях, що зростають, у 6 лунок на кожну концентрацію. В контрольні проби додавали у такій же кількості ДМСО. LiCl додавали в ряд лунок до кінцевої концентрації 10 мМ за 5 хв до Ptx. У лунки, які не містили літію, додавали таку ж кількість води.

Після інкубації в лунки додавали по 11 мкл розчину з набору для підрахунку клітин (ССК-8, «Dojin», Японія) на основі водорозчинної солі тетразолію WST-8 [натрієва сіль 2-(2-метокси-4-нітрофеніл)-3-(4-нітрофеніл)-5-(2,4-дисульфобеніл)2-Н-тетразолію], інкубували протягом 1 год при 37 °С і вимірювали оптичну густина на спектрофотометрі при 450 нм.

Статистичну обробку даних проводили за критерієм t Стьюдента.

Результати і їх обговорення

Ptx в межах концентрацій 0-25 нМ через 24 год інкубації викликає швидку дозозалежну загибель клітин АТС (рис. 1а). Починаючи з концентрації 25 нМ, подальше збільшення вмісту Ptx в живильному середовищі вже не призводить до вірогідного збільшення кількості загиблих клітин. Передінкубація клітин з іонами літію спричиняє значне, більш ніж на 30 %, зниження цитотоксичності Ptx щодо клітин АТС (рис. 1а). Таким чином, Li⁺ виступає протектором клітин АТС, захищаючи їх від дії Ptx.

Інша картина спостерігається через 48 год інкубації клітин з літієм і Ptx (рис. 1б). Кількість клітин, що вижили після інкубації з Ptx, знижується з 50 % до 30 %, що демонструє залежність цитотоксичності Ptx від тривалості інкубації. Натомість захисні властивості іонів літію виражені значно слабше. Вірогідні відміни від контролю спостерігаються тільки при концентрації Ptx 100 нМ (рис. 1б).

Антиапоптозний ефект іонів літію пов'язують з прямим гальмуванням активності GSK-3β [10, 11]. Доведено, що ця кіназа характеризується виразною проапоптоз-

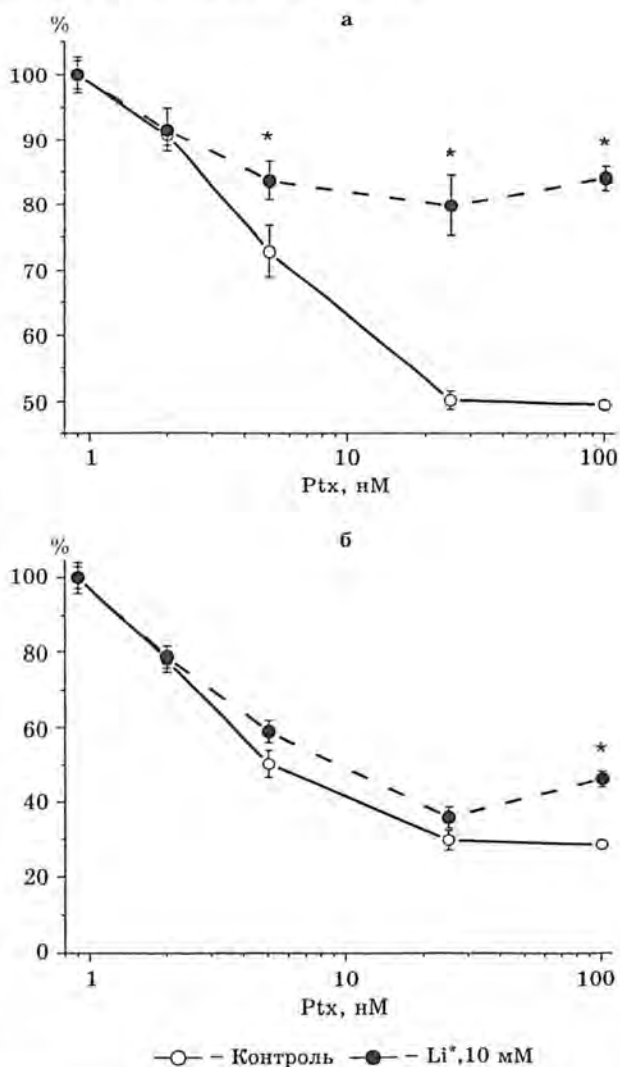


Рисунок. Виживаність клітин АТС у присутності Ptx за умов пригнічення активності GSK-3β іонами літію після інкубації протягом 24 год (а) та 48 год (б).

Примітка: * – відміни від відповідної контрольної точки вірогідні ($P < 0,05$). Ефект Ptx був вірогідний для всіх кривих, починаючи з концентрації сполуки 2 нМ ($P < 0,05$).

ною активністю, яка пригнічується у присутності інсуліну та ростових факторів. Пригнічення опосередковується фосфорилуванням залишку Ser9 GSK-3 β ключовою протеїнкіназою PI3K-сигнального каскаду – Akt [5]. В присутності іонів літію апоптозна активність GSK-3 β гальмується, внаслідок чого цитотоксичність Ptx помітно послаблюється. Крім того, відомо, що в присутності Ptx у клітинах АТС знижується активність антиапоптозної протеїнкінази Akt [12], яка пригнічує GSK-3 β . Тому активність GSK-3 β при інкубації клітин з Ptx повинна зростати, з наступною ініціацією (посиленням) апоптозного процесу. Показано, що іони літію, крім прямого впливу на GSK-3 β , стимулюють активність PI3K [13], яка, в свою чергу, активує Akt, можливо, компенсуючи таким чином її пригнічення паклітакселем. Результатом цього є додаткове пригнічення GSK-3 β та індукованого кіназою апоптозу, що збільшує виживаність клітин АТС (рис. 1а).

Загальновідомо також, що іони літію пригнічують активність протеїнкінази С (PKC) [14, 15]. Проте зниження активності PKC не може бути причиною гальмування апоптозу, оскільки ця протеїнкіназа опосередковує головним чином антиапоптозні, проліферативні процеси [16, 17]. Це підтверджують дані, які свідчать, що пригнічення різноманітних ізоформ PKC спричиняє посилення, а не послаблення апоптозу [18-20].

Викликає інтерес факт послаблення захисної дії літію за тривалої (48 год) інкубації клітин. Напевно це пов'язано з тим, що при тривалій дії Ptx в клітині мобілізуються інші проапоптозні сигнальні каскади, які компенсують інактивацію GSK-3 β , такі як JNK, p38MAPK та CDK1 [21, 22].

Висновок

Таким чином, однією з основних протеїнкіназ, які опосередковують цитотоксичні ефекти Ptx в пухлинних клітинах АТС, є GSK-3 β .

Література

1. Ain K. B., Egorin M. J., DeSimone P. A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative anaplastic thyroid cancer health intervention trials (CATCHIT) group // *Thyroid*. 2000, **10**, N 7, 587-594.
2. Meng Z., Mitsutake N., Nakashima M. et al. Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, enhances antitumor activity of taxanes in anaplastic thyroid cancer cells // *Endocrinology*. 2008, **149**, 5357-5365.
3. Пушкарьов В. М., Старенький Д. В., Гончарук В. М. та ін. Комбінована дія паклітакселю та селективного інгібітора NF κ B дегідрокси-метил-епоксиквіноміцину на клітини фолікулярного раку щитоподібної залози // *Доп. НАН України*. 2008, № 10, 182-185.
4. Pushkarev V. M., Starenki D. V., Saenko V. O. et al. Effects of Paclitaxel and combination of the drug with radiation therapy in an in vivo model of anaplastic thyroid carcinoma // *Exp. Oncol*. 2011, **33**, N 1, 24-27.
5. Frame S., Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery // *Biochem. J*. 2001, **359**, 1-16.
6. Sugden P. H., Fuller S. J., Weiss S. C., Clerk A. Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in the heart: a point of integration in hypertrophic signalling and a therapeutic target? A critical analysis // *Br. J. Pharmacol*. 2008, **153**, Suppl. 1, S137-S153.
7. Nemoto T., Yanagita T., Kanai T., Wada A. Drug development targeting the glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)-mediated signal transduction pathway: The role of GSK-3 β in the maintenance of steady-state levels of insulin receptor signaling molecules and Nav 1.7 sodium channel in adrenal chromaffin cells // *J. Pharmacol. Sci*. 2009, **109**, 157-161.
8. Miura T., Miki T. GSK-3 β , a therapeutic target for cardiomyocyte protection // *Circ. J*. 2009, **73**, 1184-1192.

9. Wagman A. S., Johnson K. W., Bussiere D. E. Discovery and development of GSK3 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes // *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10, N 10, 1105-1137.
10. Li X., Bijur G. N., Jope R. S. Glycogen synthase kinase-3 β , mood stabilizers, and neuroprotection // *Bipolar Disord.* 2002, 4, N 2, 137-144.
11. Jope R. S., Bijur G. N. Mood stabilizers, glycogen synthase kinase-3 β and cell survival // *Mol. Psychiatry.* 2002, 7, S35-S45.
12. Пушкарьов В. В., Ковзун О. І., Попадюк І. Д. та ін. Роль сигнального каскаду Ras/PI3K/Akt у формуванні стійкості клітин анапластичного раку щитоподібної залози до паклітакселю // *Доп. НАН України.* 2011, № 3, 169-171.
13. Kang H. J., Noh J. S., Bae Y. S., Gwag B. J. Calcium-dependent prevention of neuronal apoptosis by lithium ion: essential role of phosphoinositide 3-kinase and phospholipase Cgamma // *Mol. Pharmacol.* 2003, 64, N 2, 228-234.
14. Zarate C. A., Manji H. K. Protein kinase C inhibitors: rationale for use and potential in the treatment of bipolar disorder // *CNS Drugs.* 2009, 23, N 7, 569-582.
15. Wang H. Y., Johnson G. P., Friedman E. Lithium treatment inhibits protein kinase C translocation in rat brain cortex // *Psychopharmacology.* 2001, 158, N 1, 80-86.
16. Ruvolo P. P., Zhou L., Watt J. C. et al. Targeting PKC-mediated signal transduction pathways using enzastaurin to promote apoptosis in acute myeloid leukemia-derived cell lines and blast cells // *J. Cell. Biochem.* 2011, 112, N 6, 1696-1707.
17. Ковзун О. І., Пушкарьов В. М. Роль протеїнкінази С у внутрішньоклітинних механізмах регуляції функціонального стану клітин кори надниркових залоз за норми та при патології // *Укр. біохім. журн.* 2006, 78, № 4, 51-63.
18. Kato K., Tanaka T., Sadik G. et al. Protein kinase C stabilizes X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) through phosphorylation at Ser(87) to suppress apoptotic cell death // *Psychogeriatrics.* 2011, 11, N 2, 90-97.
19. Chen J., Giridhar K. V., Zhang L. et al. A protein kinase C/protein kinase D pathway protects LNCaP prostate cancer cells from phorbol ester-induced apoptosis by promoting ERK1/2 and NF- κ B activities // *Carcinogenesis.* 2011, 32, N 8, 1198-1206.
20. Desai S., Pillai P., Win-Piazza H., Acevedo-Duncan M. PKC- ι promotes glioblastoma cell survival by phosphorylating and inhibiting BAD through a phosphatidylinositol 3-kinase pathway // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011, 1813, N 6, 1190-1197.
21. Pushkarev V. M., Starenki D. V., Saenko V. A. et al. Molecular mechanisms of the effects of low concentrations of taxol in anaplastic thyroid cancer cells // *Endocrinology.* 2004, 145, N 7, 3143-3152.
22. Пушкарьов В. М., Старенький Д. В., Пушкарьов В. В. та ін. Ефект паклітакселю на клітинний цикл та ініціація апоптозу у клітинах раку щитоподібної залози // *Доп. НАН України.* 2011, № 2, 163-165.

(Надійшла 28.09.2011)

ФАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Шатохина И. В.*

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца,
г. Киев, 01601, Украина

В Украине сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) продолжает возрастать [1, 2]. Наибольший прирост частоты возникновения ИБС наблюдается, в частности, у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, который является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от него. Высокий риск сосудистых осложнений при СД дал основание Американской Кардиологической Ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям [3].

Более чем у 60 % больных СД 2 типа продолжительность жизни будет сокращена вследствие развития у них ИБС [4]. У мужчин, больных СД, внезапная смерть развивается на 50 %, а у женщин с СД – на 300 % чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста, не страдающих СД [4].

СД ассоциируется с большой госпитальной летальностью и высокой общей смертностью как в первые 30 суток после перенесенного ИМ, так и в последующие 1-5 лет [5, 6]. Все это делает актуальным изучение влияния заболеваемости СД 2 типа на течение и исход ИМ. По всей видимости, эта проблема не утратит своей актуальности и в последующие десятилетия, учитывая возрастающие темпы заболеваемости СД 2 типа [7].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в изучении патофизиологии СД 2 типа и понимании его неблагоприятного влияния на развитие атеросклероза, ИБС и ИМ с позиций существующей сегодня концепции «суммарного риска» [9, 10], согласно которой наличие нескольких факторов риска способствует более интенсивному поражению сосудистой стенки и стремительному развитию фатальных сосудистых осложнений при СД [11, 12]. Вместе с тем, множество вопросов остаются невыясненными. В частности, актуальным является установление связи между отдельными патогенетическими механизмами ускоренного атерогенеза, что позволило бы расширить возможности терапевтического влияния на эти процессы. Сегодня нет однозначного мнения и о роли инсулинорезистентности, лептинемии, нарушений углеводного, жирового, пуринового и липидного обмена, системного воспаления, метаболизма оксида азота и оксидативного стресса в развитии и дестабилизации атеросклеротического процесса и дальнейшего возникновения ИМ у больных СД [13, 14].

В данной работе по данным ретроспективного статистического анализа изучено влияние СД 2 типа на течение и фатальные осложнения инфаркта миокарда.

Материалы и методы

Распространенность СД среди больных ИМ изучалась путем ретроспективного статистического анализа данных 141 карты стационарных больных, проходивших в 2008-2010 гг. лечение в отделении кардиореанимации (ОКР) Александровской клинической больницы г. Киева.

*Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольца, бульв. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна

Пациенты были разделены на 2 группы по признаку наличия в анамнезе СД 2 типа. Основную группу составили 73 больных ИМ в сочетании с СД 2 типа, группу сравнения – 68 больных ИМ без нарушений углеводного обмена в анамнезе. По наличию сопутствующих заболеваний достоверных различий в группах выявлено не было.

Диагноз острого ИМ устанавливали в соответствии с характерной клинической картиной (диагностической триадой), включающей: 1) наличие жгучих, сжимающих, давящих болей за грудиной, рефрактерных к нитроглицерину; 2) подъем сегмента ST не менее, чем 1 мВ в двух смежных отведениях с последующим формированием патологических зубцов Q при электрокардиографическом исследовании; 3) выявление в крови маркеров некроза миокарда, в частности, тропонина (критерии European Society of Cardiology и American College of Cardiology). Для постановки диагноза ИМ требовалось наличие не менее двух из этих критериев.

Результаты и их обсуждение

Смертельный исход ИМ в течение госпитализации имел место у 18 человек (24,6 %). Из них 13 пациентов страдали СД 2 типа (72,2 %, в том числе, 9 женщин и 4 мужчины): 9 больных умерло в остром, 4 человека – в подостром периоде ИМ. Из 5 фатальных исходов в группе сравнения (3 мужчины и 2 женщины) 4 отмечено в остром, 1 – в подостром периоде. Таким образом, частота смертельных исходов в ходе стационарного лечения по поводу ИМ составила в основной группе больных 16,4 %, в группе сравнения – 7,3 %, причем среди больных СД преобладали женщины. В большинстве случаев смертельные исходы имели место в течение первых 5 дней лечения в стационаре – 13 человек (76,5 % от всех умерших больных ИМ), 4 пациента погибло в подостром периоде. Структура причин фатальных исходов представлена на рис. 1.

Несмотря на значительно большую частоту смертельных исходов на стационарном этапе лечения у больных ИМ с сопутствующим СД 2 типа, структура причин фатальных ИМ в основной группе и в группе сравнения была идентичной.

Факторами, определившими неблагоприятный исход ИМ в общей когорте пациентов (141 человек), явились: пожилой возраст (более 65 лет), наличие СД 2 типа, большая длительность коронарной недостаточности, тяжелое течение острого ИМ, более обширное повреждение миокарда, сопровождаемое высоким уровнем тропонина (свыше 7,5 мкг/л). С неблагоприятным исходом ИМ ассоциировалось снижение одного из эхокардиографических показателей – фракции выброса – у больных с сопутствующим СД по сравнению с пациентами группы сравнения ($36,2 \pm 1,3$ % и $46,3 \pm 1,4$ %, соответственно, $P < 0,001$). У больных этой группы выявлены также выраженные метаболические нарушения, в первую очередь, гипергликемия, при госпитализации в стационар.

Сравнительный анализ частоты и характера фатальных осложнений ИМ у

больных исследованных групп позволил выявить следующие закономерности.

В группе больных ИМ с сопутствующим СД в качестве факторов, ассоциированных с фатальными исходами ИМ, выявлены: пожилой возраст больных ($65 \pm 6,8$ лет), длительность сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ($13,8 \pm 1,2$ против $6,4 \pm 0,4$ лет у больных без СД, $P < 0,05$), большая продолжительность заболевания



Рис. 1. Частота и характер фатальных осложнений у больных инфарктом миокарда.

Примечание: Шок – кардиогенный шок; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЛЖ – левый желудочек.

СД (8,5 лет) и высокий уровень гликемии при госпитализации ($16,3 \pm 1,7$ ммоль/л).

Госпитальная летальность среди больных ИМ, страдающих СД 2 типа, была вдвое выше, чем в группе сравнения (соответственно 16,4 % и 7,3 %) (рис. 2). У женщин летальность составила 17,4 %, у мужчин – 13,1 %, что почти вдвое выше, чем у пациентов без сопутствующего СД (11,3 % – у женщин, 6,2 % – у мужчин, $P < 0,01$).

Установлено, что в группе больных ИМ, страдающих СД 2 типа, прогностически значимыми неблагоприятными обстоятельствами являлись факторы, ассоциированные именно с диабетом: большая глубина поражения миокарда, выражаемая уровнем тропонина, чем у пациентов группы сравнения ($7,5 \pm 0,9$ мкг/л и $3,9 \pm 1,1$ мкг/л, соответственно, $P < 0,001$), большая длительность заболевания СД, а также выраженная декомпенсация углеводного обмена при госпитализации в ОКР (уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} $9,7 \pm 0,4$ %, уровень глюкозы в крови $16,3 \pm 1,7$ ммоль/л). Кардиогенный шок в большинстве случаев осложнял течение первичного трансмурального или циркулярного инфаркта миокарда.

Развитие аритмий острого периода ИМ, чаще выявляемых среди больных СД (46,1 %), чем у лиц без нарушений углеводного обмена (34,2 %), было связано с тяжестью коронарной и миокардиальной патологии в основной группе больных, о чем свидетельствовала большая длительность ИБС, частые рецидивы ранней постинфарктной стенокардии, а также изменения функционального состояния левого желудочка по данным эхокардиографии (снижение фракции выброса и гипертрофия межжелудочковой перегородки). Выявлена связь аритмий с показателями углеводного обмена: у больных СД наблюдалась прямая корреляция их с повышением уровня глюкозы в крови ($r = 0,51$; $P < 0,05$), выявленного во время госпитализации в стационар. Тромбоэмболия легочной артерии и разрывы левого желудочка возникали у больных с повторным ИМ и частыми рецидивами левожелудочковой недостаточности при первичном ИМ.

Вывод

СД 2 типа утяжеляет течение острого периода ИМ, увеличивает число осложнений, в том числе, фатальных, в основном, вследствие кардиогенного шока и аритмий, факторами риска которых являются, помимо пожилого возраста, большая длительность ИБС и наличие гипергликемии при госпитализации, реализующие свои эффекты на фоне тяжелой миокардиальной патологии, подтвержденной повышением уровня тропонина и снижением фракции выброса при эхокардиографическом исследовании.

Литература

1. Коваленко В. М., Лутай М. І. Серцево-судинні захворювання. Методичні рекомендації з діагностики та лікування // Здоров'я України. 2005. № 119. (гравень).



Рис. 2. Госпитальная летальность у мужчин и женщин с инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета.

2. Негаженко В. З. Гонтар О. М., Пленова А. М. Тактика ведення пацієнтів із нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без елевації сегмента ST // Мис-тецтво лікування. 2005, № 4, 6-14
3. Grundy S. M., Benjamin I. J., Burke G. L., et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // Circulation, 1999, 100, 1134-1146.
4. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes // Diabetes Care. 2002, 25, Suppl., s74-s77.
5. Franklin K., Goldberg R. J., Spenser F. et al. GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events // Arch. Intern. Med. 2004, 164, 1457-1463.
6. Амосова Е. Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Укр. мед. часопис. 2001, № 3, 12-19.
7. Zimmet P. Abstract Book The 2nd Xenical Event. Monte Carlo, March 14-16, 2003.
8. Ryden L., Standi E., Baitnik M. et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // European Heart J. 2007, 28, 88-136.
9. Свищенко Е. П., Коваленко В. Н. Артериальная гипертензия. Практическое руководство / Под ред. В. Н. Коваленко. К., 2001. 528 с.
10. Deeg M. A., Buse J. B., Goldberg R. B. et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // Diabetes Care. 2007, 30, 2458-2464.
11. Monnier L., Colette C., Dunseath G. J., Owens D. R. The loss of postprandial gly- cemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes // Diabetes Care. 2006, 29, N 2, 263-269.
12. Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O. et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Associa- tion and American Diabetes Association // Diabetes Care. 2004, 27, 256-63.
13. Brennan K. C. et al. Distinct vascular conduction with cortical spreading depression // J. Neurophysiol. 2007, 97, 4143-4151.
14. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Косых С. А. Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // Росс. кардиол. журн. 2005, № 1, 47-61.

(Надійшла 17.10.2011)

DIURNAL BLOOD PRESSURE VARIATION, RISK CATEGORIES AND ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

Ambulatory blood pressure (BP) monitoring is a useful tool aiding diagnostic and management decisions in patients with hypertension. Diurnal BP variation or circadian rhythm adds prognostic value to the absolute BP elevation. The Spanish ABPM Registry has collected information from >30000 treated hypertensive patients attended by either primary care physicians or referral specialists. The analysis of BP diurnal variation has allowed the conclusion that nocturnal BP decline is related to the level of risk. Patients with blunted nocturnal dip frequently belong to high- or very high-risk categories and specifically are often older, obese, diabetics or with overt cardiovascular or renal disease. With respect to treatment, the non-dipper profile is more often observed in patients receiving several antihypertensive drug agents, but it does not correlate with the time of drug administration. Among patients receiving only one drug, non-dihydropyridine calcium channel blockers and α -blockers are associated with less nocturnal BP decline than other antihypertensive drug classes, even after adjusting for the level of risk.

Джерело:

A. Sierra, J. Segura, M. Gorostidi, J. R. Banegas, J. J. Cruz, L. M. Ruilope. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment // *Hypertension Res.* 2010, 33, 767-771.

RasGRF SUPPRESSES Cdc42-MEDIATED TUMOUR CELL MOVEMENT, CYTOSKELETAL DYNAMICS AND TRANSFORMATION

Individual tumour cells move in three-dimensional environments with either a rounded or an elongated 'mesenchymal' morphology. These two modes of movement are tightly regulated by Rho family GTPases: elongated movement requires activation of Rac1, whereas rounded/amoeboid movement engages specific Cdc42 and Rho signalling pathways. In siRNA screens targeting the genes encoding guanine nucleotide exchange factors (GEFs), we found that the Ras GEF RasGRF2 regulates conversion between elongated- and rounded-type movement. RasGRF2 suppresses rounded movement by inhibiting the activation of Cdc42 independently of its capacity to activate Ras. RasGRF2 and RasGRF1 directly bind to Cdc42, outcompeting Cdc42 GEFs, thereby preventing Cdc42 activation. By this mechanism, RasGRFs regulate other Cdc42-mediated cellular processes such as the formation of actin spikes, transformation and invasion in vitro and in vivo. These results demonstrate a role for RasGRF GEFs as negative regulators of Cdc42 activation.

Джерело:

F. Calvo et al. RasGRF suppresses Cdc42-mediated tumour cell movement, cytoskeletal dynamics and transformation // *Nat. Cell Biol.* 2011, 13, 819-826.

THE GENOME GUARDIAN'S DIMMER SWITCH: REGULATING p53 IS A MATTER OF LIFE OR DEATH

Salk Institute (La Jolla, CA) scientists show how regulation of a key damage response protein can make the difference between survival and death after radiation.

Scientists at the Salk Institute for Biological Studies have found clues to the functioning of an important damage response protein in cells. The protein, p53, can cause cells to stop dividing or even to commit suicide when they show signs of DNA damage, and it is responsible for much of the tissue destruction that follows exposure to ionizing radiation or DNA-damaging drugs such as the ones commonly used for cancer therapy. The new finding shows that a short segment on p53 is needed to fine-tune the protein's activity in blood-forming stem cells and their progeny after they incur DNA damage.

«It's like a dimmer switch, or rheostat, that helps control the level of p53 activity in a critical stem cell population and the offspring they generate», says Geoffrey M. Wahl, Professor in the Salk Institute's Gene Expression Laboratory, and senior author of the study, which appears online in the journal *Genes & Development* on July 1, 2011. «In principle, controlling this switch with drugs could reduce the unwanted effects from DNA-damaging chemotherapy or radiation treatment, allowing higher doses to be used».

The study underscores the importance of an evolutionarily conserved regulatory segment of p53 and the importance of p53 activity in the response to conditions that produce DNA damage. «Our study indicates that the amount of damaged DNA caused by radiation or toxins, isn't the sole determinant of life or death», says Wahl. «The extent to which p53 is also very important».

One implication of this research is that drugs to lower p53 levels, or to reduce its transcription of other growth-stopping genes such as p21, might be used temporarily to reduce unwanted tissue damage from DNA-altering drugs or radiation. Another implication is that p53-boosting drugs, which are currently being tested in cancer patients, could have dangerous side effects if used in combination with other drugs that cause DNA damage. «Our mouse model suggests that if you use a p53-activating agent, the last thing you should do is combine it with a general DNA-damaging chemotherapy or radiotherapy», Wahl says.

Джерело:

Salk Institute. July 01, 2011.

MAYO CLINIC RESEARCHERS USE HUMAN VACCINE TO CURE PROSTATE CANCER IN MICE

Mayo Clinic (Rochester, Minn.) investigators and collaborators from the United Kingdom cured well-established prostate tumors in mice using a human vaccine with no apparent side effects. This novel cancer treatment approach encourages the immune system to rid itself of prostate tumors without assistance from toxic chemotherapies and radiation treatments. Such a treatment model could some day help people to live tumor free with fewer side effects than those experienced from current therapies. The findings appear in the journal *Nature Medicine*.

«We are hopeful that this will overcome some of the major hurdles which we have seen with immunotherapy cancer research,» says Richard Vile, Ph.D., Mayo Clinic immunologist, Richard M. Schulze Family Foundation Professor and a lead author of the study. Clinical trials could begin within two years.

Mayo's immunotherapy research led by Dr. Vile already shows promise in treating prostate cancer and melanoma. It also is a prime candidate for treatment of many more aggressive cancers, such as lung, brain and pancreatic cancer.

Among the team's findings: no trace of autoimmune diseases in the mice. The murine T-cells attacked only cancerous prostate cells, leaving the healthy tissue unharmed.

To develop this new approach, geneticists assembled snippets of genetic code from healthy human prostate tissue into a complementary DNA (cDNA) library. These bits of cDNA were then inserted into a swarm of vesicular stomatitis viruses (VSV), which were cultured and reintroduced into the test mice as a vaccine during a series of intravenous injections.

Development of comprehensive cDNA libraries from healthy human prostate tissue represents the key to successful immunotherapy. All infections, allergens and tissues, including tumors, have a unique fingerprint called an antigen – a molecular protein tag that triggers a response from the body's immune system. Dr. Vile deployed the human vaccine prostate cancer antigens through the mutated VSV vector to raise a full-on assault from the mice's T-cells. After exposure to the mutated viruses, the animals' immune systems recognized the antigens expressed in the virus and produced a potent immune response to attack the prostate tumors.

Previous attempts to vaccinate against prostate and other types of cancerous tumors have been hampered largely by researchers' inability to isolate a sufficiently diverse and robust collection of antigens in tumor cells. Because of this, tumors often mutate and re-establish themselves in spite of the body's immune system.

The use of viruses as vectors for cDNA libraries overcomes the difficulty of isolating antigens in tumor cells by giving the immune system a more complete picture of the cancerous invader.

Джерело:

Mayo Clinic. June 20, 2011.

THE ROLE OF MICRORNAs IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES

La Jolla, CA., and Cambridge, Mass.,/PRNewswire/ Regulus Therapeutics Inc., a biopharmaceutical company leading the discovery and development of innovative medicines targeting microRNAs, and Alnylam Pharmaceuticals, Inc., a leading RNAi therapeutics company, today announced the publication in *Nature* of new pre-clinical data in mice about the antagonism of microRNA-103 and microRNA-107 (miR-103/107). Data from a collaborative study performed by Regulus, Alnylam and ETH Zurich demonstrated that antagonism of miR-103/107 with proprietary chemically modified anti-miR oligonucleotides could promote insulin signaling in both liver and adipose tissue. Silencing miR-103/107 in animal models of obesity improved glucose homeostasis, suggesting that these microRNAs are potential targets for the treatment of diabetes.

Defects in insulin signaling are among the most common and earliest defects that predispose an individual to the development of type 2 diabetes. The new findings demonstrated that miR-103/107 are upregulated in obese mice, and silencing with anti-miRs could improve glucose homeostasis and insulin sensitivity, while gain of function in liver or fat caused impaired glucose homeostasis. Direct targets of miR-103/107 identified include caveolin-1, a critical regulator of the insulin receptor. Upon miR-103/107 inactivation, caveolin-1 is upregulated, resulting in stabilization of the insulin receptor, enhanced insulin signaling, decreased adipocyte size and enhanced insulin-stimulated glucose uptake.

Prof. Markus Stoffel with the Institute for Molecular Systems Biology, ETH Zurich, and member of Regulus' scientific advisory board, said: «Our studies with Regulus and Alnylam show the importance of miR-103/107 to insulin sensitivity. The data establish miR-103/107 as a potential therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes and obesity».

Джерело:

Regulus Therapeutics Inc. June 8, 2011

NEW STRATEGY TO ATTACK TUMOUR-FEEDING BLOOD VESSELS

Scientists at the Walter and Eliza Hall Institute have discovered a key molecule needed to kill the blood vessels that supply tumours.

The research team from the institute's Molecular Genetics of Cancer and Cancer and Haematology divisions found that for anti-cancer therapies that target tumour blood vessels to work the death-inducing molecule Bim is required. The finding could lead to improved anti-cancer treatments that are based on a two- or three-pronged attack on both the tumour and its blood supply. The research was published online in the *Journal of Experimental Medicine*.

The growth of solid tumours, such as lung cancer, breast cancer and melanoma, depends on nutrients and oxygen being provided by the tumour blood supply. Cancer cells encourage the growth of blood vessels to feed a tumour by producing the hormone-like protein, vascular endothelial growth factor (VEGF). The research by Drs Edwina Naik, Leigh Coultas and Lorraine O'Reilly, and Professors Jerry Adams and Andreas Strasser showed that VEGF produced by tumours blocks production of Bim in the cells that line the tumour blood vessels.

New 'anti-angiogenic' medications that attack the blood vessels within tumours are showing promise in starving many types of cancers by reducing their blood supply.

In this study, in experimental melanoma, lung cancer and breast cancer models, Bim levels increased in the cells lining the blood vessels when VEGF was depleted by anti-angiogenic drugs, ultimately killing the blood vessel cells. VEGF depletion reduced the number of blood vessels in tumours, making the tumours shrink. However, in mice in which the blood vessels do not express Bim, VEGF depletion did not affect the number of tumour-associated blood vessels, and tumours grown in Bim-deficient mice did not respond to anti-angiogenic treatments.

Dr. Strasser said this finding suggests that strategies for treating tumours by attacking the tumour blood supply could be optimised by incorporating drugs called BH3-mimetics that cause cell death by acting like Bim at a molecular level. «Similarly, therapies that increase the amount of Bim in tumour blood vessels could enhance the effects of anti-angiogenic agents», Dr Strasser said.

«This suggests that a promising new approach to the therapy of solid tumours may be to use a three-medication combination of a drug that specifically targets the tumour cell, an anti-angiogenic agent to impair the tumour blood vessels, plus a BH3 mimetic that will help the anti-tumour drug to kill directly the tumour cells and also will help the anti-angiogenic agent to kill the intratumoral endothelial cells, which in turn will starve the tumour, causing even more tumour cell death».

Джерело:

Walter and Eliza Hall Institute. June 07, 2011

ENGINEERING NEW WEAPONS IN THE FIGHT AGAINST JUVENILE DIABETES

Rensselaer polytechnic institute researchers play key role in development of «closed loop» artificial pancreas

Engineering researchers at Rensselaer Polytechnic Institute are combining automation techniques from oil refining and other diverse areas to help create a closed-loop artificial pancreas. The device will automatically monitor blood sugar levels and administer insulin to patients with type 1 diabetes, and aims to remove much of the guesswork for those living with the chronic disease. For six years, Professor B. Wayne Bequette, a member of the Department of Che-

mical and Biological Engineering at Rensselaer, has been creating progressively more advanced computer control systems for a closed-loop artificial pancreas. His work stands to benefit the 15,000 children and 15,000 adults who are diagnosed with type 1 diabetes, also known as juvenile diabetes, every year in the United States.

Bequette's work is funded by the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), along with the National Institutes of Health (NIH). He publishes research findings in the journals *Diabetes Technology and Therapeutics*, and *Journal of Diabetes Science and Technology*. His most recent study, titled «A Closed-Loop Artificial Pancreas Based on Risk Management», may be viewed online at: <http://bit.ly/lS4vTI>

A key challenge for people living with type 1 diabetes, Bequette said, is the constant monitoring of their blood sugar level. Blood glucose levels are generally measured from a tiny blood sample captured from a finger stick test, prior to eating or sleeping. Another critical challenge, he said, is accurately estimating how many carbohydrates they eat. These blood sugar readings, along with the amount of carbs eaten, must be interpreted to decide how much insulin the individual needs to inject. Exercise and fitness also impact the amount of insulin required. Continuous blood glucose monitors are available on the market, but are not yet as accurate as finger sticks tests, he said.

The device marries an insulin pump with a continuous blood glucose monitor, which work in conjunction with a feedback controller – forming a «closed-loop». A diabetic would wear this device at all times, with a needle inserted just under the skin, in order to regulate his or her glucose levels. When the device senses the blood sugar getting high, it automatically administers insulin. Inversely, the device cuts off the insulin pump to avoid hypoglycemia.

At the heart of this closed-loop artificial pancreas are Bequette's carefully engineered algorithms. The sophisticated computer code makes predictions based on data inputs, including blood glucose levels and eaten carbohydrates. Bequette employs model predictive control and state estimation techniques, which he used in his research in controlling traditional chemical processes, such as oil refining. These methods are able to extract more meaningful, predictive data from blood glucose monitoring, and other critical aspects of the artificial pancreas.

The artificial pancreas is currently undergoing clinical trials in cooperation with the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Bequette's collaborators include researchers from Stanford University, University of Colorado-Denver, Jaeb Center for Health Research, Universidad de Los Andes (Venezuela), and University of California at Santa Barbara.

Джерело:

Rensselaer Polytechnic Institute. June 07, 2011

A SYNTHETIC OPTOGENETIC TRANSCRIPTION DEVICE ENHANCES BLOOD-GLUCOSE HOMEOSTASIS IN MICE

Ученые Высшей политехнической школы Цюриха (Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, ETH Zürich) сконструировали в человеческих клетках искусственный каскад сигналов, который может быть использован для регуляции активности генов с помощью синего света. Такой «световой выключатель генов» делает возможной разработку интересных методов терапии многих заболеваний, в частности, диабета 2 типа.

Последнее достижение лаборатории Мартина Фуссенеггера (Martin Fussenegger) – почти научная фантастика: профессор биотехнологии и биоинженерии и его группа построили генетическую сеть в живых клетках, которая может быть использована для включения и регуляции специфических генов

с помощью синего света. Однако вместо того, чтобы создавать совершенно новую сеть, биоинженеры просто соединили два уже имеющиеся в клетке естественных сигнальных пути: один – из зрительной, а другой – из иммунной системы. Клетки с такой функционирующей генной сетью вводятся под кожу, и имплантат освещается синим светом. «Генный световой выключатель», используемый учеными для включения сети, состоит из меланопсина (melanopsin) – белка сетчатки глаза человека, образующего комплекс с витамином А. При освещении этого комплекса синим светом активируется первый сигнальный каскад, обеспечивающий накопление внутри клетки кальция. Этот процесс естественно протекает в глазу и отвечает за каждодневную корректировку биологических часов в головном мозге. Однако ученые связали его с другим сигнальным путем, играющим ключевую роль в иммунорегуляции.

Внутриклеточный кальций активирует фермент, удаляющий фосфатную группу (P) белка NFAT-P. Лишенный фосфатной группы транскрипционный фактор NFAT (nuclear factor of activated T cells) попадает в ядро клетки, где он связывается с синтетической контролирующей последовательностью и включает введенный учеными ген-мишень. Ген активируется, и клетка начинает вырабатывать копии закодированного в нем белка, количество которых ученые могут контролировать, регулируя количество света и его интенсивность. Выключить ген так же просто: для этого достаточно выключить свет. Так как без стимуляции светом меланопсина кальций в клетке больше не накапливается, сигнальный каскад прерывается.

Искусственный сигнальный каскад синтезирован в человеческих клетках, которые, будучи соответствующим образом упакованы, пересаживаются в организм мышей. Синий свет достигает клеточного имплантата через тончайший волоконно-оптический кабель. Если же имплантат пересажен непосредственно под кожу мыши, то для того, чтобы сигнальный каскад заработал, достаточно просто поместить животное под синюю лампу. В качестве источника света исследователи использовали коммерчески доступные светодиоды или лампы синего света, применяемые обычно для борьбы с зимней депрессией. Такой свет не повреждает кожу, так как не имеет ультрафиолетовой составляющей.

В своих экспериментах на клеточных культурах и мышах ученые протестировали индуцируемый светом синтез GLP-1 (glucagon-like peptide 1) – гормона, непосредственно контролирующего выработку инсулина и, таким образом, регулирующего уровень сахара в крови. Эти эксперименты показали ученым, что их подход работает: строго регулируемая светом продукция гормона GLP-1 помогает мышам с моделированным диабетом улучшить выработку инсулина, быстро удалять из крови глюкозу и восстанавливать баланс сахара в организме.

Мартин Фуссенеггер мечтает о том, что разработанная его группой генная терапия, направленная на синтез GLP-1, однажды сможет заменить классические инъекции инсулина, необходимые больным диабетом. Например, пациентам с диабетом 2 типа можно было бы амбулаторно помещать такие имплантаты под кожу. Черный пластырь со светодиодами защищал бы соответствующий участок кожи от дневного света. Когда это требуется, например, после приема пищи, пациент включал бы светодиодную лампу простым нажатием на кнопку и освещал имплантат в течение нескольких минут, стимулируя синтез GLP-1. Когда количество циркулирующего в организме GLP-1 становилось бы достаточным, пациент мог бы выключить лампу.

«Пока это научная фантастика», – подчеркивает профессор Фуссенеггер. – «Конечно, пройдет еще немало времени, прежде чем мы сможем увидеть подобный продукт на рынке».

Джерело:

H. Ye, M. D.-E. Baba, R.-W. Peng, M. Fussenegger. A synthetic optogenetic transcription device enhances blood-glucose homeostasis in mice // *Science*, 2011, 332, N 6037, 1565-1568.

АКТИВАЦИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО БЕЛКА В ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ИНСУЛИН ОБЛАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЛОКИРУЕТ ИММУННУЮ АТАКУ, ВЫЗЫВАЮЩУЮ

ДИАБЕТ 1 ТИПА, сообщают ученые из научно-исследовательского института Child & Family Research Institute, Канада, в журнале *Journal of Clinical Investigation*.

Это открытие может в конечном итоге привести к созданию препарата, способного предотвратить прогрессию диабета 1 типа у пациентов с только что выявленной ранней стадией заболевания, когда иммунная система еще не успела разрушить все инсулин-продуцирующие бета-клетки поджелудочной железы. Оно может помочь и в создании новых препаратов для подавления реакции отторжения органов при трансплантации, и для повышения выживаемости пересаженных островков Лангерганса.

Обычно, когда иммунная система успешно справляется с какой-либо инфекцией, особый тип белых клеток крови – регуляторные Т-клетки (Treg) – вырабатывает химические сигналы, подавляющие иммунную реакцию. Ученые решили воспользоваться этой способностью иммунитета, чтобы защитить от его атак бета-клетки. С помощью модифицированного вируса они встроили в бета-клетки генноинженерного штамма мышей с моделью диабета ген белка CCL22. Белок CCL22 привлекает регуляторные Т-клетки, блокирующие атаку иммунитета и защищающие большинство мышей от диабета 1 типа. Белок CCL22 был открыт много лет назад при изучении рака яичников: ученые заметили, что он активно продуцируется опухолями, что позволяет им избежать разрушения иммунной системой.

«Избирательное выключение иммунной системы в области бета-клеток имеет большое преимущество перед общим подавлением иммунитета, сопровождающимся серьезными побочными эффектами», – объясняет профессор кафедры патологии и лабораторной медицины и кафедры хирургии Университета Британской Колумбии (University of British Columbia) доктор Брюс Верчер (Bruce Verchere), ведущий автор исследования.

Результаты экспериментов представляются вдвойне интересными, так как регуляторные Т-клетки в настоящее время уже проходят клинические испытания в качестве средства предотвращения развития аутоиммунных заболеваний.

ХИМИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО, ПРОДУЦИРУЕМОЕ ТЕМИ ЖЕ КЛЕТКАМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, КОТОРЫЕ ВЫРАБАТЫВАЮТ ИНСУЛИН, ПРЕДОТВРАЩАЕТ И ДАЖЕ ОБРАЩАЕТ ВСПЯТЬ ДИАБЕТ 1 ТИПА У МЫШЕЙ, установили ученые больницы Святого Михаила (St. Michael's Hospital), Торонто, Канада.

Единственным традиционным средством лечения диабета 1 типа были и остаются инъекции инсулина, но инсулин не является панацеей, так как он не может предотвратить и, тем более, обратить вспять прогрессирующую потерю бета-клеток.

Группа ученых во главе с доктором Циньхуа Вангом (Qinghua Wang) из отделения эндокринологии и метаболизма и доктором Джеральдом Пруд'Омом (Gerald Prud'homme) из отделения патологии изучила роль ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) – аминокислоты, вырабатываемой бета-клетками поджелудочной железы. Ученые установили, что инъекции ГАМК не только предотвращают диабет у мышей, но даже обращают болезнь вспять. Их открытие опубликовано в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Значение ГАМК заключается в том, что она корректирует обе причины диабета 1 типа у мышей, то есть регенерирует инсулин-продуцирующие бета-клетки поджелудочной железы и воздействует на иммунную систему, останавливая разрушение этих клеток. Эти два действия необходимы для обратного развития болезни и предотвращения ее рецидивов. На протяжении десятилетий ГАМК известна как ключевой нейромедиатор головного мозга – вещество, которое нейроны используют для взаимодействия друг с другом, но ее роль в поджелудочной железе оставалась неизвестной. В исследовании ученых из больницы Святого Михаила впервые определена и описана роль ГАМК в регулировании выживания и функций бета-клеток поджелудочной железы у мышей. ГАМК и связанная с ней терапия должны пройти клинические испытания, прежде чем они могут рассматриваться как новый метод лечения диабета 1 типа. «ГАМК – первое вещество, которое как защищает инсулин-продуцирующие клетки, так и подавляет иммунную реакцию организма, направленную против этих клеток», – говорит доктор Гэри Льюис (Gary Lewis), руководитель отделения эндокринологии и метаболизма Университета Торонто (University of Toronto), где 90 лет назад был открыт инсулин. – «Иммунная реакция организма, разрушающая собственные инсулин-продуцирующие клетки, ответственна за большую часть нарушений, ведущих к развитию диабета 1 типа. Это удивительное наблюдение может открыть новые перспективы в профилактике и лечении диабета 1 типа у человека».

«Исследования диабета, подобные этому, приближают нас к его излечению», – считает Майкл Клутье (Michael Cloutier), президент и главный исполнительный директор Канадской ассоциации диабета. – «Мы рады, что внесли свой вклад в это значительное открытие и ждем результатов клинических испытаний».

*Підібрано В. М. Пушкарьовим
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України*